

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat:

2,0 mg brimonidinetartraat, overeenkomend met 1,3 mg brimonidine.

5,0 mg timolol als 6,8 mg timololmaleaat.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Bevat benzalkoniumchloride 0,05 mg/ml.

Bevat fosfaten 10,58 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, groenachtig-gele oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie bij wie een lokale behandeling met bètablokkers onvoldoende effect heeft.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten)*

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één druppel Combigan in het (de) aangedane oog (ogen), met een tussenperiode van ongeveer 12 uur.

*Pediatrische patiënten*

Combigan is gecontraïndiceerd bij neonaten en kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.3 Contraïndicaties, rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, rubriek 4.8

Bijwerkingen en rubriek 4.9 Overdosering).

Combigan wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten (tussen 2 en 17 jaar oud) omdat er onvoldoende gegevens bestaan over veiligheid en werkzaamheid bij deze populatie (zie ook rubriek 4.4, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

*Gebruik bij nier- en leverfunctiestoornissen*

Combigan is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Deze patiënten dienen dan ook met grote voorzichtigheid te worden behandeld.

## Wijze van toediening

Om mogelijke systemische absorptie te verminderen, wordt, zoals voor alle oogdruppels, aanbevolen de traanbuis dicht te drukken bij de binnenste ooghoek of de oogleden gedurende 2 minuten te sluiten. Dit dient te gebeuren direct na het toedienen van de oogdruppels. Dit kan leiden tot een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale werking.

Om besmetting van het oog of de oogdruppels te voorkomen, mag de punt van de druppelaar nergens mee in contact komen.

Als er meer dan één topisch oftalmologisch geneesmiddel moet worden gebruikt, moet er tussen het gebruik van de verschillende geneesmiddelen minstens 5 minuten worden gewacht.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder astma bronchiale of astma bronchiale in de anamnese, of ernstige chronische obstructieve longaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sick sinus syndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet geregeld met een pacemaker, manifeste hartinsufficiëntie, cardiogene shock.
- Gebruik bij neonaten en kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.8).
- Patiënten die worden behandeld met een MAO-remmer (MAO = monoamino-oxidase).
- Patiënten die antidepressiva gebruiken die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (bv. tricyclische antidepressiva en mianserine).
- 

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Pediatrische patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van kinderen van 2 jaar en ouder, en vooral van kinderen die tussen 2 en 7 jaar oud zijn en/of  $\leq 20$  kg wegen. Die kinderen moeten van nabij worden gevolgd wegens de hoge incidentie en ernst van slaperigheid. De veiligheid en doeltreffendheid van Combigan is niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten (tussen 2 en 17 jaar oud) (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

#### *Oogaandoeningen*

Sommige patiënten hebben tijdens klinische studies oculaire allergische reacties (allergische conjunctivitis en allergische blefaritis) vertoond door Combigan. Allergische conjunctivitis werd waargenomen bij 5,2% van de patiënten. De bijwerking trad typisch op na 3 tot 9 maanden en had als gevolg dat in totaal 3,1% van de patiënten de behandeling stopzette. Allergische blefaritis werd soms waargenomen ( $< 1\%$ ). Indien allergische reacties optreden, moet de behandeling met Combigan worden stopgezet.

Vertraagde oculaire overgevoelighedsreacties werden gemeld met brimonidinetartraat 0,2% oogdruppeloplossing waarvan sommige in verband werden gebracht met een verhoging van de IOD.

Combigan is niet onderzocht bij patiënten met nauwe-kamerhoek glaucoom.

#### *Systemische effecten*

Net als andere lokaal toegediende oftalmologische geneesmiddelen bestaat met Combigan de mogelijkheid van systemische resorptie. Er is geen toename van de systemische resorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld. Door het bèta-adrenerg bestanddeel timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire en pulmonale bijwerkingen optreden als met bètablokkers die systemisch

worden toegediend. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toedieningen is lager dan voor systemische toediening. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

#### *Hartaandoeningen:*

Cardiale reacties zijn gemeld, waaronder enkele zeldzame sterfgevallen, geassocieerd met hartfalen na toediening van timolol. Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina, hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden geëvalueerd en moet behandeling met andere werkzame bestanddelen worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege hun negatieve effecten op geleidingstijd, mogen bètablokkers alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads hartblok.

Als de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte moet worden stopgezet, dient de behandeling net als bij behandeling met systemische bètablokkers geleidelijk te worden verminderd om hartritmestoornissen, een hartinfarct of plotselinge dood te voorkomen.

#### *Bloedvataandoeningen:*

Patiënten met ernstige perifere stoornissen/aandoeningen van de bloedsomloop (bijvoorbeeld ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

#### *Luchtwegaandoeningen:*

Reacties op de luchtwegen, waaronder sterfte door bronchospasmus bij astmapatiënten werden gemeld na toediening van bepaalde oftalmische bètablokkers.

Combigan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en enkel wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

#### *Hypoglykemie/diabetes:*

Bètablokkers dienen met zorgvuldigheid te worden toegediend aan patiënten met spontane hypoglykemie of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

#### *Hyperthyreoïdie:*

Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

Combigan moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met metabole acidose en onbehandelde feochromocytoom.

#### *Aandoeningen van de cornea:*

Oftalmische bètablokkers kunnen droogheid van de ogen veroorzaken. Patiënten met aandoeningen van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

#### *Andere bètablokkers:*

Het effect op IOD of de gekende effecten van systemische bètablokkade kan worden versterkt wanneer timolol wordt toegediend aan patiënten die reeds een systemische bètablokker krijgen. De reactie van deze patiënten moet van dichtbij worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bètablokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Anafylactische reacties:*

Tijdens het gebruik van bètablokkers bestaat de mogelijkheid, dat patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, heftiger reageren op

herhaalde challenge met dergelijke allergenen en niet reageren op de dosis adrenaline die normaal wordt gebruikt om een anafylactische reactie te behandelen.

*Loslating van de choroïdea:*

Bij toediening van kamerwaterremmende therapie (bijvoorbeeld timolol, acetazolamide) is loslating van de choroïdea gemeld na filtratie-ingrepen.

*Chirurgische anesthesie:*

Bètablokkerende oogheelkundige preparaten kunnen systemische bèta-agonistische effecten blokkeren, bijvoorbeeld van adrenaline. De anesthesist moet worden geïnformeerd als de patiënt timolol krijgt.

*Benzalkoniumchloride*

Het conserveermiddel in Combigan, benzalkoniumchloride, kan oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaken, en kan invloed hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak bij langdurig gebruik. Verwijder contactlenzen voor het gebruik en wacht tenminste 15 minuten, voordat de contactlenzen weer ingebracht worden. Van benzalkoniumchloride is bekend dat het zachte contactlenzen verkleurt. Vermijd contact met zachte contactlenzen.

Combigan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

*Fosfaatbuffer*

Combigan bevat fosfaten, die in zeer zeldzame gevallen troebele vlekken op het hoornvlies kunnen veroorzaken door ophoping van calcium tijdens de behandeling.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd met de vaste combinatie brimonidine/timolol. Hoewel er geen specifiek onderzoek is verricht naar interacties van Combigan met andere geneesmiddelen, dient men rekening te houden met de theoretische mogelijkheid van een additief of versterkend effect van middelen die het CZS onderdrukken (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Bij het gelijktijdig toedienen van oogdruppels die timolol bevatten en orale calciumantagonisten, guanethidine, bètablokkers, anti-aritmica, hartglycosiden of parasympathicomimetica bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot het ontstaan van hypotensie en/of uitgesproken bradycardie. Na het toedienen van brimonidine zijn enkele zeer zeldzame gevallen (< 1 op 10.000) van hypotensie gemeld. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Combigan wordt gebruikt in combinatie met systemische bloeddrukverlagende middelen.

Hoewel timolol weinig effect heeft op de pupilgrootte, is er in zeldzame gevallen melding gemaakt van mydriase bij gebruik van timolol in combinatie met pupilverwijdende middelen zoals adrenaline.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het optreden van hypertensie als reactie op een plotse stopzetting van clonidine, kan worden versterkt door het gebruik van bètablokkers.

Versterking van de systemische bètablokkering (b.v. verlaagde hartfrequentie) is gerapporteerd tijdens gecombineerde behandeling met quinidine en timolol, mogelijk omdat quinidine de metabolisatie van timolol via het P450-enzym CYP2D6 remt.

Gelijktijdig gebruik van een bètablokker met anaesthetica kan de compenserende tachycardie onderdrukken en het risico van hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4). Daarom moet de anaesthesist op de hoogte worden gebracht indien de patiënt Combigan gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden indien Combigan gelijktijdig wordt gebruikt met jodiumbevattende contrastmiddelen of intraveneus toegediend lidocaïne.

Cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de plasmaconcentraties van timolol verhogen.

Over de hoeveelheid catecholaminen in het bloed na toediening van Combigan zijn geen gegevens beschikbaar. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de metabolisatie en de opname van aminen in het bloed beïnvloeden, zoals bv. chloorpromazine, methylfenidaat of reserpine.

Voorzichtigheid is geboden als gelijktijdig wordt gestart met (of de dosis wordt gewijzigd van) een therapie met een systemisch werkend geneesmiddel (ongeacht de farmaceutische vorm), dat een interactie aan kan gaan met  $\alpha$ -adrenerge agonisten of de werking hiervan kan belemmeren, d.w.z. agonisten of antagonisten van de adrenoceptor, zoals bv. isoprenaline of prazosine.

Ofschoon er geen specifiek onderzoek is verricht naar interacties van Combigan met andere geneesmiddelen, dient men rekening te houden met de theoretische mogelijkheid van een additief IOD-verlagend effect van prostamiden, prostaglandines, koolzuuranhydraseremmers en pilocarpine.

Brimonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met monoamineoxidase (MAO) remmers of met antidepressiva die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (zoals tricyclische antidepressiva en mianserine) (zie rubriek 4.3). Patiënten die een MAO-remmertherapie hebben gehad moeten na beëindiging hiervan, 14 dagen wachten alvorens te starten met een behandeling met Combigan.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van de vaste combinatie brimonidine-timolol bij zwangere vrouwen. Combigan dient niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

##### *Brimonidinetartraat*

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van brimonidinetartraat bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses die toxisch waren voor het moederdier (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico bij mensen is niet gekend.

##### *Timolol*

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij significant hogere doseringen dan de dosissen die gebruikt zouden worden in de klinische praktijk (zie 5.3). Epidemiologische studies echter hebben geen misvormingen aangetoond, maar hebben wel een risico van intra-uteriene groeiretardatie na orale toediening van bètablokkers. Daarnaast zijn er bij neonaten tekenen en symptomen van bètablokkade (bv. bradycardie, hypotensie, ademhalingsstoornissen en hypoglykemie) waargenomen bij toediening van bètablokkers tot aan de geboorte. Daarom, indien Combigan tijdens de zwangerschap tot aan de geboorte wordt toegediend, moet de neonaat goed worden gevolgd tijdens de eerste levensdagen.

##### Borstvoeding

##### *Brimonidinetartraat*

Het is niet bekend of brimonidine bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. In de melk van zogende ratten kon het echter wel worden aangetoond.

#### *Timolol*

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden aanwezig zouden zijn in de moedermelk om de klinische symptomen van bètablokkade te produceren bij het kind. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Combigan dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Combigan heeft weinig invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Combigan kan tijdelijk wazig zien, gezichtsstoornis, vermoeidheid en/of sufheid veroorzaken, wat een invloed kan hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten wachten tot deze symptomen verdwenen zijn alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Uit de gegevens van klinische studies over een periode van 12 maanden, blijkt dat conjunctivale hyperemie (ongeveer 15% van de patiënten) en een brandend gevoel in het oog (ongeveer 11% van de patiënten) de meest gerapporteerde bijwerkingen te zijn. De meeste van deze klachten waren licht en in respectievelijk slechts 3,4% en 0,5% van de gevallen hebben ze geleid tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen zijn tijdens de klinische studies met Combigan waargenomen:

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende terminologieën zijn gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ );

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### *Oogaandoeningen*

Zeer vaak: conjunctivale hyperemie, brandend gevoel.

Vaak: stekend gevoel in het oog, allergische conjunctivitis, erosie van het hoornvlies, oppervlakkige keratitis punctata, oogpruritus, conjunctivale folliculose, visusstoornissen, blefaritis, epiphora, droge ogen, afscheiding uit het oog, oogpijn, oogirritatie, gevoel van vreemd lichaam.

Soms: vermindering van de gezichtsscherpte, conjunctivaal oedeem, folliculaire conjunctivitis, allergische blefaritis, conjunctivitis, glasvochttroebelingen, asthenopie, fotofobie, papillaire hypertrofie, pijn aan het ooglid, verbleking van de conjunctiva, oedeem van het hoornvlies, infiltratie van het hoornvlies, loslating van het glasvocht.

#### *Psychische stoornissen*

Vaak: depressie.

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: slaperigheid, hoofdpijn.

Soms: duizeligheid, syncope.

#### *Hartaandoeningen:*

Soms: congestief hartfalen, palpitaties.

*Bloedvataandoeningen*

Vaak: hypertensie.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Soms: rinitis, droge neus.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: droge mond.

Soms: abnormale smaak, misselijkheid, diarree.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: oedeem van het ooglid, pruritus van het ooglid en erytheem van het ooglid.

Soms: allergische contactdermatitis.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: asthenische condities.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd sinds Combigan op de markt werd gebracht:

*Oogaandoeningen*

Niet bekend: wazig zicht.

*Hartaandoeningen:*

Niet bekend: aritmie, bradycardie, tachycardie

*Bloedvataandoeningen*

Niet bekend: hypotensie.

*Huidaandoeningen*

Niet bekend: faciaal erytheem.

Daarnaast zijn er met de afzonderlijke werkzame bestanddelen bijwerkingen gerapporteerd, die in principe ook bij Combigan kunnen optreden:

*Brimonidine*

*Oogaandoeningen:* iritis, iridocyclitis (uveitis anterior), miose.

*Psychische stoornissen:* insomnie.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* hoge respiratoire symptomen, dyspneu.

*Maagdarmstelselaandoeningen:* gastro-intestinale symptomen.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* systemische allergische reacties.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* huidreacties waaronder erytheem, gezichtsoedeem, pruritus, uitslag en vasodilatatie.

In gevallen waarbij brimonidine werd gebruikt als onderdeel van de behandeling van congenitaal glaucoom, zijn symptomen van brimonidine-overdosering, zoals bewustzijnsverlies, lethargie, slaperigheid, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu gerapporteerd bij neonaten en kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.3).

Een hoge incidentie op en ernst van somnolentie werd gerapporteerd bij kinderen van 2 jaar en ouder, in het bijzonder die in de leeftijdscategorie van 2-7 jaar en/of  $\leq 20$  kg wegen (zie rubriek 4.4).

### *Timolol*

Zoals andere lokaal toegediende oftalmische geneesmiddelen wordt Combigan (brimonidinetartraat/timolol) geabsorbeerd door de systemische bloedsomloop. Absorptie van timolol kan dezelfde bijwerkingen veroorzaken als deze met systemische bètablokkers.

De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toedieningen is lager dan voor systemische toediening. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Bijkomende bijwerkingen die werden gezien met oftalmische bètablokkers en mogelijk ook met Combigan kunnen voorkomen, zijn hieronder vermeld:

*Immuunsysteemaandoeningen:* systemische allergische reacties waaronder angioedeem, urticaria, plaatselijke en veralgemeende uitslag, pruritus, anafylactische reactie.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* hypoglykemie.

*Psychische stoornissen:* insomnie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie.

*Zenuwstelselaandoeningen:* cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie.

*Oogaandoeningen:* keratitis, choroïdeuze afscheiding na filtratie-chirurgie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, erosie van het hoornvlies, ptosis, diplopie

*Hartaandoeningen:* pijn op de borst, oedeem, atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen.

*Bloedvataandoeningen:* fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* bronchospasmen (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening), dyspneu, hoesten.

*Maagdarmstelselaandoeningen:* dyspepsie, buikpijn, braken.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* alopecia, psoriasis-achtige uitslag of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag.

*Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:* myalgie.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:* seksuele dysfunctie, verminderd libido.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* vermoeidheid.

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels:

Bij sommige patiënten met significant beschadigd hoornvlies werden zeer zelden gevallen van corneale calcificaties gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :



## België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL, Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9 Overdosering**

Zeldzame meldingen van overdosering met Combigan bij de mens resulteerde niet in een ongunstig resultaat. De behandeling van een overdosis omvat ondersteunende en symptomatische therapie; de luchtwegen van een patiënt dienen te worden vrijgehouden.

#### *Brimonidine*

##### *Overdosering via het oog (volwassenen):*

In de gevallen die werden gemeld waren de gebeurtenissen over het algemeen diegene die al vermeld werden als bijwerkingen.

##### *Systemische overdosering door het per ongeluk oraal innemen van het geneesmiddel (volwassenen):*

Er is zeer beperkte informatie met betrekking tot accidentele inname van brimonidine bij volwassenen. De enige bijwerking tot op heden gemeld was hypotensie. Er werd gemeld dat het hypotensieve episode werd gevolgd door rebound hypertensie. Orale overdosering van andere alfa-2-agonisten werd gemeld de oorzaak te zijn van symptomen als hypotensie, asthenie, braken, lethargie, sedatie, bradycardie, aritmieën, miosis, apnoe, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en stuipen.

##### *Pediatrische populatie*

Diverse meldingen van bijwerkingen volgend op de onbedoelde inname van brimonidine oftalmische oplossing door pediatrie patiënten zijn beschreven of gerapporteerd bij Allergan. De patiënten ervoeren symptomen van centraal zenuwstelsel depressie, typisch tijdelijke coma of laag bewustzijnsniveau, lethargie, slaperigheid, hypotonie, bradycardie, hypothermie, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu, en vereiste opname op de intensive care met intubatie indien geïndiceerd. Alle patiënten zijn volledig hersteld, doorgaans binnen 6-24 uur.

##### *Timolol*

Symptomen van systemische timololoverdosering zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, hoofdpijn, duizeligheid en acuut hartfalen. In een studie bij patiënten werd vastgesteld, dat timolol niet dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*Farmacotherapeutische categorie:* Oogheelkundige preparaten – antiglaucompreparaten en miotica – bètablokkers – timolol, combinaties

ATC-code: S01ED51.

#### Werkingsmechanisme:

Combigan bevat twee werkzame bestanddelen: brimonidinetartraat en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) door complementaire werkingsmechanismen, waarbij de gecombineerde werking resulteert in een extra verlaging van de

IOD ten opzichte van toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De werking van Combigan treedt snel in.

Brimonidinetartraat is een agonist van alfa-2-adrenoceptoren en is 1.000 maal selectiever voor de alfa-2-adrenoceptor dan voor de alfa-1-adrenoceptor. Dankzij die selectiviteit treedt geen mydriase op, evenmin als vasoconstrictie in haarvaten verbonden met humane netvliestransplantaten.

Er zijn aanwijzingen dat brimonidinetartraat de IOD verlaagt door de uveasclerale uitstroom te verhogen en de vorming van kamerwater te verminderen.

Timolol is een niet-selectieve bèta<sub>1</sub>- en bèta<sub>2</sub>-adrenerge receptorblokker die geen significante intrinsieke sympathicomimetische werking heeft, de hartfunctie niet rechtstreeks onderdrukt en geen lokaal anesthesische (membraanstabilerende) werking vertoont. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Het exacte werkingsmechanisme is nog niet volledig bekend, maar waarschijnlijk remt timolol de toename van de cyclisch-AMP-synthese die wordt veroorzaakt door de endogene bèta-adrenerge stimulatie.

#### Klinisch onderzoek:

In drie gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies resulteerde het gebruik van Combigan (tweemaal daags) in een klinisch relevante aanvullende verlaging van de gemiddelde diurnale IOD in vergelijking met timolol (tweemaal daags) en brimonidine (tweemaal of driemaal daags) in monotherapie.

In een studie bij patiënten van wie de IOD na een minimaal 3 weken voorafgaande monotherapie met om het even welk middel onvoldoende onder controle was gebracht, resulteerde een behandeling gedurende 3 maanden met Combigan (tweemaal daags), timolol (tweemaal daags) en brimonidine (tweemaal daags) in een extra verlaging van de gemiddelde diurnale IOD van respectievelijk 4,5, 3,3 en 3,5 mmHg. In deze studie kon op de dalwaarde alleen een significante additionele verlaging van de IOD worden aangetoond na vergelijking met brimonidine, maar niet met timolol. Op alle andere tijdstippen werd echter een positieve trend voor superioriteit gezien. In de samengevoegde gegevens van de andere twee studies werd op alle tijdstippen een statistische superioriteit ten opzichte van timolol aangetoond.

Bovendien was het IOD-verlagende effect van Combigan steeds minstens even goed als het effect van een aanvullende behandeling met brimonidine en timolol (alle tweemaal daags).

In dubbelblinde studies tot 12 maanden kon het IOD-verlagende effect van Combigan lang worden gehandhaafd.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Combigan:*

Tijdens een cross-overstudie waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met Combigan met elkaar werden vergeleken, werden de plasmaconcentraties van brimonidine en timolol bij gezonde personen bepaald. Er konden tussen de behandeling met Combigan en de respectievelijke monotherapiebehandelingen geen statistisch significante verschillen in brimonidine- of timolol-AUC's worden vastgesteld. De gemiddelde C<sub>max</sub>-waarden van brimonidine en timolol in het plasma na toediening van Combigan waren respectievelijk 0,0327 en 0,406 ng/ml.

#### *Brimonidine:*

Na oculaire toediening van een 0,2 % oogdruppeloplossing bij mensen zijn de brimonidineconcentraties in het plasma laag. Brimonidine wordt slechts in geringe mate in het menselijk oog gemetaboliseerd en de binding aan humane plasma-eiwitten bedraagt circa 29%. De gemiddelde halfwaardetijd in de bloedsomloop na lokale toediening bij mensen is circa 3 uur.

Na orale toediening bij de mens wordt brimonidine goed geabsorbeerd en snel geëlimineerd. Het grootste deel van de dosis (circa 74%) wordt binnen vijf dagen in de vorm van metabolieten in de urine uitgescheiden; de ongewijzigde vorm kon niet meer in de urine worden aangetoond. Uit *in vitro* studies met dierlijke en humane levers is gebleken dat het metabolisme voornamelijk via aldehydeoxidase en cytochroom P450 verloopt. De systemische eliminatie lijkt dan ook vooral via hepatische metabolisatie te verlopen.

Brimonidine wordt in oculaire weefsels voornamelijk aan melanine gebonden; deze binding is reversibel en zonder enige negatieve effecten. Bij afwezigheid van melanine treedt er geen accumulatie op.

Brimonidine wordt slechts in geringe mate in het menselijk oog gemetaboliseerd.

#### *Timolol:*

Na oculaire toediening van een 0,5 % oogdruppeloplossing bij mensen die een cataractoperatie ondergaan, was de piekconcentratie van timolol in het oogkamerwater 1 uur na het toedienen van de druppels 898 ng/ml. Een deel van de dosis ondergaat systemische resorptie en wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever. De halfwaardetijd van timolol in het plasma is circa 7 uur. Timolol wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door de lever. Timolol en de metabolieten ervan worden uitgescheiden door de nieren. Timolol is niet in grote mate gebonden aan plasma-eiwit.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het oculaire- en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is omstandig aangetoond. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek van de afzonderlijke bestanddelen op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Aanvullende oculaire studies naar de toxiciteit van Combigan bij herhaalde dosering wijzen evenmin op een speciaal risico voor mensen.

#### *Brimonidine*

In dierproeven konden geen teratogene effecten van brimonidinetartraat worden vastgesteld. Van brimonidinetartraat is aangetoond dat het bij konijnen abortus en bij ratten postnatale groeireductie veroorzaakt bij systemische toediening van doses die respectievelijk 37 en 134 keer hoger zijn dan de concentratie die bij mensen tijdens een behandeling wordt bereikt.

#### *Timolol*

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat bètablokkers een gereduceerde umbilicale bloedstroom, foetale groeireductie, vertraagde ossificatie en verhoogde foetale en postnatale sterfte veroorzaken, maar geen teratogeniciteit. Embryotoxiciteit (resorptie) bij konijnen en foetotoxiciteit (vertraagde ossificatie) bij ratten werden gezien bij hoge doseringen van timolol bij het moederdier. In teratogeen onderzoek met muizen, ratten en konijnen konden geen foetale misvormingen worden vastgesteld bij orale doses van timolol die tot 4.200 keer hoger waren dan de dagelijkse dosis Combigan bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzalkoniumchloride  
Natriumfosfaat, monobasisch monohydraat  
Natriumfosfaat, dibasisch heptahydraat  
Zoutzuur of natriumhydroxide om de pH aan te passen  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

21 maanden.

Na eerste opening: gebruiken binnen 28 dagen.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De fles in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte LDPE-fles (lage dichtheid polyethyleen) met schroefdop in polystyreen. Elke fles heeft een vulvolume van 5 ml.

De volgende verpakkingsgroottes zijn beschikbaar: doosjes met 1 of 3 flessen van 5 ml.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie S.A.  
Avenue Einstein 14  
1300 Wavre  
België

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE280052

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNING**

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2006.
- B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 30 maart 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

06/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023