KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBİGAN %0.2 + %0.5 göz damlası, çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Bir ml çözelti etkin madde olarak;

Brimonidin tartarat 2 mg (1,3 mg brimonidine eşdeğer)
Timolol 5 mg (6,8 mg timolol maleata eşdeğer)

içerir.

Yardımcı maddeler:
Benzalkonyum klorür 0,05 mg/mL
Fosfatlar 10,58 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.
Berrak, yeşilimsi sarı renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Topikal beta-blokörlere yeterli yanıt vermeyen kronik açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda intraoküler basıncı (GİB) düşürmek için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler için önerilen doz (yaşlılar dahil):
Önerilen COMBİGAN dozu, etkilenen göze (gözlere) 12 saat arayla günde 2 kez 1 damladır.

Uygulama şekli:
Göze damlatılarak uygulanır.
Diğer göz damlalarıyla olduğu gibi, olası bir sistemik emilimi azaltmak için, gözyaşı kesesine medial kantusa baskı uygulanmalı (punktum oklüzyonu) ya da göz kapakları iki dakika boyunca kapanmalıdır. Bu yöntem, her bir damlanın damlatılmasından hemen sonra uygulanmalıdır. Bu, sistemik yan etkilerin azalmasını ve lokal aktivitenin artmasını sağlayabilir.

Gözlerin ya da göz damlasının kontaminasyonundan kaçınmak için, damlalığın ucu herhangi bir yüzey ile temas ettirilmemelidir.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar en azından 5 dakika arayla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
COMBİGAN, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Dolayısıyla bu hastaların tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
COMBİGAN yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda (2 yaşın altındakiler) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.8, 4.9).
COMBİGAN'ın etkililiği ve güvenliliği çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaş arası) saptanmamış olduğundan, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 4.9).

Geriyatrik popülasyon:
Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak yaşlılarda herhangi bir dozaj ayarlaması bildirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Bronş astımı ya da bronş astım, ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı hikayesi dahil olmak üzere reaktif solunum yolu hastalığı olanlarda,
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sino atrial bloğu, kalp pili (pace-maker) ile kontrol edilemeyen ikinci veya üçüncü derecede atrioventriküler bloğu, overt kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olanlarda,
- Yeni doğanlarda ve infantlarda (2 yaşın altındaki çocuklarda) (bkz. Bölüm 4.8),
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alanlarda,
- Noradrenerjik iletiyi etkileyen antidepresan (örn: trisiklik antidepresanlar ve mianserin) alanlarda

kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pediyatrik popülasyon
İki yaş ve üstündeki çocukların, özellikle 2 ila 7 yaş arasındakilerin ve/veya 20 kg'dan az olanların, tedavisi dikkatli bir şekilde yapılmalı ve somnolansın yüksek insidansı ve ağırlığı nedeniyle yakından takip edilmelidir. COMBİGAN'ın etkililiği ve güvenliliği çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaş arası) saptanmamıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Göz hastalıkları:
Bazı hastalar, klinik çalışmalarda COMBİGAN'la alerjik tipte reaksiyonlar (alerjik konjunktivit ve alerjik blefarit) yaşamıştır. Alerjik konjunktivit, hastaların %5,2'sinde görülmüştür. Başlangıç genelde 3 ve 9 ay arasında olmuştur ve %3,1 oranında çalışma sonlandırılmıştır. Alerjik blefarit yaygın olmayan oranda (<%1) raporlanmıştır. Alerjik reaksiyonlar görüldüğü taktirde COMBİGAN tedavisi kesilmelidir.

COMBİGAN ile gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir, bazı bildirimler intraoküler basınçta artış ile ilişkilendirilmiştir.

COMBİGAN, dar (kapalı) açılı glokom hastalarında çalışılmamıştır.

Sistemik etkiler:
Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ajanlar gibi, COMBİGAN da sistemik olarak absorbe edilebilir. Bileşimindeki etken maddelerin bireysel olarak sistemik emiliminde bir artış gözlenmemiştir.

Bileşimindeki beta-adrenerjik madde timolol nedeniyle, sistemik beta-blokörlerle görülebilen bazı kardiyovasküler, pulmoner ve sistemik beta-adrenerjik blokör ajanlarla görülen diğer tipte advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Topikal oftalmik uygulamadan sonraki sistemik advers reaksiyonlar insidansı, sistemik uygulamadan daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonun düşürülmesi için, bkz. bölüm 4.2.

Kardiyak hastalıklar:
Timolol uygulamasını takiben, kardiyak yetmezlikle ilişkili nadir ölüm vakaları da dahil kardiyak reaksiyonlar raporlanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı (örn: koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kardiyak yetmezlik) ve hipotansiyonu olan hastalarda, beta-blokörler ile tedavi dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların, bu hastalıkların kötüye gitme belirtileri ve advers reaksiyonlar bakımından izlenmesi gerekir.

Betablokörler, kondüksiyon süresine olumsuz etkilerinden dolayı birinci derece kalp bloğu olan hastalara dikkatli verilmelidir.

Sistemik beta blokörler ile olduğu üzere, koroner kalp hastalığı olan hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekliyse, tedavi ritim hastalıkları, miyokardiyal enfarktüs veya ani ölümün engellenmesi için aşamalı olarak sonlandırılmalıdır.

Vasküler hastalıklar:
COMBİGAN, ciddi periferal dolaşım bozukluğu/rahatsızlığı (örn: ciddi Raynaud's hastalığı veya Raynaud's sendromu) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Respiratuar hastalıklar:
Bazı oftalmik beta-blokörlerin uygulanmasından sonra, astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ölüm dahil, respiratuar tepkiler bildirilmiştir. COMBİGAN, hafif/orta şiddette kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda dikkatle ve sadece olası yarar potansiyel riskten fazlaysa uygulanmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet:
Beta-blokör ajanlar, spontan hipoglisemisi olan veya labil diyabetik hastalara dikkatle uygulanmalıdır, zira beta-blokörler akut hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilmektedir.

Hipertiroidizm:
Beta-blokörler hipertiroidizm bulgularını maskeleyebilir.
COMBİGAN, metabolik asidozu ve tedavi edilmeyen feokromositoması olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Korneal hastalıklar:
Oftalmik beta-blokörler, gözde kuruluğa neden olabilir. Korneal hastalıkları olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Diğer beta-blokör ajanlar:
Halihazırda bir sistemik beta-blokör ajan kullanan hastalara timolol verildiğinde, intraoküler basınca etkisini veya sistemik beta-blokörlerin bilinen etkilerini potansiyelize edebilir. Bu hastaların tedaviye cevabı dikkatle izlenmelidir. İki adet topikal beta-adrenerjik blokör kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Anafilaktik reaksiyonlar:
Beta-blokörler kullanılırken, çeşitli alerjenlere karşı ağır anafilaktik reaksiyon hikayesi ya da atopi hikayesi olan hastalar, bu alerjenlerin sebep olduğu tekrarlanan zorluklara karşı daha reaktif olabilir ve anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan adrenalin dozuna yanıt vermeyebilirler.

Koroidal dekolman:
Aközü baskılayan tedavinin (örn: timolol, asetazolamid) uygulanmasıyla, filtrasyon prosedüründen sonra koroid dekolmanı bildirilmiştir.

Cerrahi anestezi:
Beta-blokör oftalmolojik preparatlar, bazı maddelerin sistemik beta-agonist etkilerini bloke edebilir, örn: adrenalin. Hasta timolol kullandığını anestezi uzmanına bildirmelidir.

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür:
COMBİGAN'ın içeriğinde koruyucu olarak bulunan benzalkonyum klorür, göz irritasyonuna, kuru göz semptomlarına neden olabilir ve uzun kullanımda göz yaşı filmini ve korneal yüzeyi etkileyebilir. Yumuşak kontak lenslerle temasından kaçınınız. İlacı uygulamadan önce kontak lensi çıkartınız ve lensi tekrar takmak için en az 15 dakika bekleyiniz. Benzalkonyum klorürün yumuşak kontak lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

COMBİGAN'ın kuru göz hastalarında ve kornea hasarı yaşayabilecek hastalarda dikkatle kullanılması gerekmektedir. Uzun kullanımlar sırasında hastaların takip edilmesi gerekmektedir.

Fosfat tamponu:
COMBİGAN fosfat içerir ve bu madde, oldukça nadir vakalarda tedavi sırasında kalsiyum birikmesi nedeniyle korneada bulanık parçalı kısımlara olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Brimonidin timolol sabit kombinasyonu ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. COMBİGAN ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiş olmasına rağmen, santral sinir sistemi depresanları ile (alkol, barbitüratlar, opiatlar, sedatifler veya anestezikler) additif ya da potansiyelize edici bir etkinin teorik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.
Oftalmik beta-blokör çözeltisi, oral kalsiyum kanal blokörleri, beta-adrenerjik blokör ajanlar, anti-aritmikler (amyodaron dahil), digitalis glikozidleri, parasempatomimetikler veya guanetidin ile birlikte uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilen additif etki potansiyeli mevcuttur. Brimonidin uygulamasından sonra, çok nadiren (10.000'de 1'den az) hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Dolayısıyla, COMBİGAN sistemik antihipertansiflerle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Oftalmik beta-blokörler ve adrenalin (epinefrin) birlikte kullanıldığında, bazen midriyazisin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Beta-blokörler, antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisini arttırabilir. Beta-blokör ajanlar, hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Beta-blokörler kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine karşı verilen hipertansif reaksiyon güçlenebilir.

CYP2D6 inhibitörleri (örn: kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timololun kombine tedavisi sırasında, güçlenmiş sistemik beta-blokaj (örn: kalp hızında azalma, depresyon) bildirilmiştir.

Bir beta-blokör ile anestetik ilaçların birlikte kullanılması, kompensatuvar taşikardiyi azaltabilir ve hipotansiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4), bu nedenle hasta COMBİGAN kullanıyor ise, anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir.

COMBİGAN, iyotlu kontrast maddeler ile veya intravenöz verilen lidokain ile birlikte kullanılıyor ise, dikkatli olunmalıdır.

Simetidin, hidralazin ve alkol, timololün plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

COMBİGAN uygulamasından sonra dolaşımdaki katekolamin düzeyine ait veri bulunmamaktadır. Ancak, dolaşımdaki aminlerin metabolizmasını ve alımını (up-take) etkileyebilen ilaçları (örn: klorpromazin, metilfenidat, rezerpin) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Adrenerjik reseptör agonistleri veya antagonistleri gibi (örn: izoprenalin, prazosin) α-adrenerjik agonistlerle etkileşebilecek ya da bunların aktivitelerine müdahale edebilecek sistemik bir ajanla (farmasötik formuna bakılmaksızın) birlikte tedaviye başlarken (veya dozaj değiştirilirken) dikkatli olunmalıdır.

COMBİGAN ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiş olmasına rağmen, prostamidler, prostaglandinler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve pilokarpin ile additif göz içi basınç düşürücü etkinin teorik olarak olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
Brimonidinin MAO inhibitörleri ile tedavi gören veya noradrenerjik transmisyonu etkileyen antidepresan (örn: trisiklik antidepresanlar ve miyaserin) kullanan hastalarda birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). MAO İnhibitörü tedavisi almakta olan hastalarda, COMBİGAN tedavisine başlamadan önce, ilaç kesildikten sonra 14 gün beklenmelidir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

İlk trimesterde: Gebelik kategorisi C'dir.
2. ve 3. trimesterde: Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Brimonidin timolol sabit kombinasyonunun hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. COMBİGAN hamilelik sırasında açıkça gerekmediği haller dışında kullanılmamalıdır. Sistemik absorpsiyonun azaltılmasıyla ilgili olarak, bkz. bölüm 4.2.

Brimonidin tartarat
Brimonidin tartaratın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, yüksek maternotoksik dozlarda reproduktif toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Timolol
Hayvanlarda yapılan çalışmalar, klinik kullanımda olacağından önemli ölçüde daha yüksek dozlarda reproduktif toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Epidemiyolojik çalışmalar malformatif etki açığa çıkarmamıştır. Ancak bu çalışmalarda beta-blokörler oral yoldan uygulandığında intrauterin gelişim geriliği riski gösterilmiştir. Ek olarak, doğuma kadar beta-blokörler uygulandığında yenidoğanda beta-blokaj bulgu ve semptomları (örn: bradikardi, hipotansiyon, solunum yetersizliği ve hipoglisemi) gözlemlenmiştir. COMBİGAN hamilelik esnasında doğuma kadar uygulandığında, yenidoğan ilk günlerde dikkatle takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Brimonidin tartarat
Brimonidinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak emziren ratların sütüne geçmektedir.

Timolol
Beta-blokörler, anne sütüne geçmektedir. Ancak, göz damlasındaki timololun terapötik dozunda, infantta beta-blokaj klinik semptomlarını oluşturması için gereken miktarın anne sütünde bulunması olası değildir. Sistemik absorpsiyonu azaltmak için, bkz. bölüm 4.2.

COMBİGAN emziren kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COMBİGAN'ın araç ve makine kullanımı üzerine minör etkisi vardır.

COMBİGAN araba veya makine kullanımını etkileyecek şekilde geçici bulanık görmeye, görme bozukluğuna, yorgunluk ve/veya sersemliğe neden olabilir. Bu nedenle, hasta araç ya da makine kullanmadan önce bu semptomlar geçene kadar beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

12 aylık klinik verilere dayanarak, en yaygın bildirilen advers olaylar konjunktival hiperemi (yaklaşık olarak hastaların %15'inde) ve gözde yanma hissidir (yaklaşık olarak hastaların %11'inde). Bu olguların çoğu hafiftir ve sırasıyla yalnızca %3,4 ve %0,5 oranında ilaç kesilmesine yol açmışlardır.

Advers olaylar, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Advers olayların sıklık derecelerini sınıflandırmak için aşağıdaki terminoloji kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); Çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

COMBİGAN ile yapılan klinik çalışmalar sırasında ve COMBİGAN'ın piyasaya verilmesinden itibaren rapor edilen advers olayların listesi:

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Başağrısı, somnolans

Yaygın olmayan: Sersemlik, senkop

Göz hastalıkları
Çok yaygın: Konjunktival hiperemi, gözde yanma

Yaygın: Gözde batma hissi, alerjik konjunktivit, korneal erozyon, yüzeyel noktalı keratit, göz kaşıntısı, konjunktival follikulozis, görme bozukluğu, blefarit, epifora, göz kuruluğu, gözde akıntı, gözde ağrı, gözde irritasyon, yabancı cisim hissi

Yaygın olmayan: Görme keskinliğinde kötüleşme, konjunktivada ödem, foliküler konjunktivit, alerjik blefarit, konjunktivit, vitreusta bulanıklık, astenopi, fotofobi, papiller hipertrofi, göz kapağında ağrı, konjunktivada solukluk, kornea ödemi, kornea infiltratları, vitreus dekolmanı

Bilinmiyor: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Konjestif kalp yetmezliği, çarpıntı

Bilinmiyor: Aritmi, bradikardi, taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipertansiyon

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın olmayan: Rinit, burun kuruluğu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Ağızda kötü tat hissi, bulantı, ishal

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Göz kapağında ödem, göz kapağında kaşıntı, göz kapağında eritem

Yaygın olmayan: Alerjik kontakt dermatit

Bilinmiyor: Yüzde eritem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Astenik durumlar

Komponentlerden biri ile görülen ve COMBİGAN ile görülmesi muhtemel ek istenmeyen etkiler:

Brimonidin ile görülen ve COMBİGAN ile görülmesi muhtemel ek advers olayların listesi:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Eritem, yüzde ödem, pruritus ve döküntü dahil deri reaksiyonları, hipersensitivite, vazodilatasyon

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: İnsomnia

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: İritis, iridosiklit (anterior üveit), miyozis

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Üst solunum semptomları, dispne

Sindirim sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Gastrointestinal semptomlar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Sistemik alerjik reaksiyonlar

Brimonidinin konjenital glokom tedavisinin parçası olarak kullanıldığı vakalarda, brimonidin uygulanan yenidoğan ve infantlarda (2 yaşın altındaki çocuklarda) bilinç kaybı, letarji, somnolans, hipotansiyon, hipotoni, bradikardi, hipotermi, siyanoz, solukluk, respiratuar depresyon ve apne gibi doz aşımı semptomları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

2 yaş ve üzerindeki çocuklar, özellikle 2-7 yaşındakiler ve/veya ≤20 kg olanlarda, yüksek insidansta ve ciddiyette somnolans bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Timolol:
Diğer topikal uygulanan oftalmik ilaçlar gibi COMBİGAN da sistemik dolaşıma absorbe edilir. Timololün absorpsiyonu, sistemik beta-blokör ajanlarla görülen benzer istenmeyen etkilere neden olabilir.

Sistemik istenmeyen etkiler insidansı, topikal uygulamada sistemik uygulamaya göre daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonun azaltılması için, bkz. bölüm 4.2.

Oftalmik beta blokörler ile görülen ve COMBİGAN ile görülmesi muhtemel ek advers olayların listesi:

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve generalize döküntü, pruritus, anafilaktik reaksiyon dahil sistemik alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: İnsomnia, kâbus, hafıza kaybı, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Serebrovasküler kaza, serebral iskemi, miyasthenia gravis belirti ve bulgularında artış, parestezi

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Keratit, filtrasyon cerrahisini takiben koroid dekolmanı (bkz. Bölüm 4.4), konjunktivit, kistoid maküler ödem, kornea duyarlığında azalma, kornea erozyonu, diplopi, ptozis, psödopemfigoid, refraktif değişiklikler

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, ödem, atriyoventriküler blok, kardiyak arest, kardiyak yetmezlik

Vasküler hastalıkları
Bilinmiyor: Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda soğukluk

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları
Bilinmiyor: Bronkospazm (daha önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıkları
Bilinmiyor: Dispepsi, abdominal ağrı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Alopesi, psöriasiform döküntü veya psöriasisde alevlenme, deride döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Miyalji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Bilinmiyor: Cinsel işlev bozukluğu, libidoda azalma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Bilinmiyor: Bitkinlik

Fosfat içeren göz damlalarında bildirilen istenmeyen etkiler:
Ağır hasarlı korneası olan bazı hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımıyla ilgili oldukça nadir korneal kalsifikasyon vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Seyrek olarak bildirilen COMBİGAN doz aşımı vakaları, olumsuz sonuçlanmamıştır. Doz aşımı tedavisi, destekleyici ve semptomatik tedavi içermektedir, hastanın hava yolları açık tutulmalıdır.

Brimonidin:
Oftalmik doz aşımı (Yetişkinler):
Bildirilen vakalarda, genelde istenmeyen etkilerde listelenen advers olaylar olmuştur.

Yanlışlıkla yutma sonucu oluşan doz aşımı (Yetişkinler):
Brimonidinin yetişkinlerde yanlışlıkla yutulması hakkında çok az bilgi mevcuttur. Günümüze kadar bildirilen tek istenmeyen etki hipotansiyondur. Hipotansiyon episodunu posthipotansif hipertansiyonun izlediği bildirilmiştir. Diğer alfa-2-agonistlerin oral doz aşımlarının hipotansiyon, asteni, kusma, letarji, sedasyon, bradikardi, aritmi, miyozis, apne, hipotoni, hipotermi, solunum depresyonu ve nöbet gibi semptomlara neden olduğu bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik bireylerin brimonidin oftalmik çözeltisini kazara yutması sonucu ciddi istenmeyen etkiler yayınlanmış ya da bildirilmiştir. Bu bireyler, SSS depresyonu, genelde geçici koma veya düşük bilinç seviyesi, letarji, somnolans, hipotoni, bradikardi, hipotermi, solgun beniz, solunum depresyonu ve apne gibi semptomlar tecrübe etmiştir ve gerektiğinde intübasyonlu yoğun bakıma gereksinim duymuşlardır. Bütün bireylerin, genelde 6-24 saat içinde tamamıyla iyileştiği bildirilmiştir.

Timolol:
Sistemik timolol doz aşımı semptomları, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, baş ağrısı, baş dönmesi ve kardiyak arest içermektedir. Hastalarla yapılan bir çalışma, timololün kolayca diyalize edilemediğini göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmik – antiglokom preparatlar ve miyotikler - beta blokör ajanları – Timolol kombinasyonları

ATC Kodu: S01ED51

Etki mekanizması:
COMBİGAN iki etkin maddeden oluşmaktadır, brimonidin tartarat ve timolol maleat. Bu iki bileşen tamamlayıcı etki mekanizmalarıyla yüksek göziçi basıncını düşürmektedirler (GİB) ve kombine etkileri, iki bileşiğin tek tek uygulanmalarına kıyasla ilave göz içi basıncı azalmasıyla sonuçlanmaktadır. COMBİGAN'ın etki başlangıcı hızlıdır.

Brimonidin tartarat, bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir ve alfa-1 adrenoseptörlere göre alfa-2 adrenoseptör selektivitesi 1000 kat daha fazladır. Bu seçiciliğe bağlı olarak midriyazis ve insan retina ksenogreftleri ile ilişkili olarak mikrosirkülasyonda vazokonstriksiyon görülmez.

Brimonidin tartaratın hümör aköz yapımını azaltıp, uveoskleral yoldan dışa akımı arttırarak göziçi basıncını düşürdüğü düşünülmektedir.

Timolol non-selektif beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptör blokörü ajandır; anlamlı bir intrensek sempatomimetik aktivitesi, direkt miyokard baskılayıcı etkisi veya lokal anestezik etkisi (membran stabilize edici) yoktur. Timolol, göz içi basıncını hümör aközün yapımını azaltarak düşürmektedir. Kesin etki mekanizması açıkça tanımlanmamış olsa da, endojen beta-adrenerjik uyarının neden olduğu artmış siklik AMP sentezinin inhibisyonu olasıdır.

Klinik etkiler:
Üç adet kontrollü, çift kör klinik çalışmada COMBİGAN (günde iki kere uygulanan), timolol (günde iki kere uygulanan) ve brimonidin (günde iki kere ya da üç kere uygulanan) monoterapi ile karşılaştırıldığında ortalama diürnal göz içi basıncının klinik olarak anlamlı şekilde düşmesini sağlamıştır.
Minimum 3 haftalık herhangi bir monoterapi ile göz içi basıncı yeterince kontrol edilemeyen hastalarla yapılan bir çalışmada, 3 aylık COMBİGAN (günde 2 kez), timolol (günde 2 kez) ve brimonidin (günde 2 kez) tedavisi sırasında ortalama diürnal göz içi basıncında sırasıyla 4,5, 3,3 ve 3,5 mmHg'lık ilave azalmalar gözlenmiştir. Bu çalışmada göz içi basıncında önemli ilave düşüş, sadece brimonidin ile kıyaslandığında gösterilebilmiştir, timolol ile gösterilememiştir. Yine de diğer zamanlarda üstün bir pozitif trend görülmüştür. Diğer iki çalışmanın havuzlanmış verilerin genelinde timolole göre istatistiksel üstünlük görülmüştür.

Ek olarak, COMBİGAN'ın göz içi basıncı düşürücü etkisi, brimonidin ve timolol adjuvant tedavisi ile (tümü, günde 2 kez) ulaşılanın altında olmamıştır.

COMBİGAN'ın göz içi basıncı düşürücü etkisinin, çift kör çalışmalarda 12 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

COMBİGAN:
Sağlıklı kişilerde COMBİGAN tedavisi ile monoterapi tedavilerinin karşılaştırılmasıyla plazma brimonidin ve timolol konsantrasyonları belirlenmiştir. COMBİGAN ve brimonidin ile timolol monoterapileri arasında, brimonidin ve timolol EAA'larında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. COMBİGAN dozu uygulamasını takiben brimonidin ve timolol için ortalama plazma Cmax değerleri sırasıyla 0,0327 ve 0,406 ng/ml'dir.

Brimonidin:
İnsanda %0,2 göz damlası uygulamasından sonra, plazma brimonidin konsantrasyonu düşüktür.

İnsanda oral uygulamayı takiben, brimonidinin emilimi iyidir ve hızla atılmaktadır.

Brimonidin büyük oranda insan gözünde metabolize olmamaktadır.

Timolol:
Katarakt cerrahisi geçiren hastalara timolol %0,5 göz damlası uygulamasından sonra, timololün hümör aközdeki doruk konsantrasyonu doz sonrası ilk saatte 898 ng/ml'dir. Dozun bir kısmı sistemik olarak absorbe edilerek, yaygın bir şekilde karaciğerde metabolize olmaktadır.

Dağılım:

Brimonidin:
İnsanda topikal uygulamadan sonra sistemik dolaşımda brimonidinin ortalama görünür yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.
Brimonidin, herhangi bir istenmeyen etki olmaksızın oküler dokularda yaygın ve reversibl olarak melanine bağlanmaktadır. Melaninin yokluğunda, birikim ortaya çıkmamaktadır.

Timolol:
Timololün plazmadaki yarı ömrü 7 saat kadardır. Timolol plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Brimonidin:
Brimonidin, insan gözü ve insan plazmasında yaygın olarak metabolize edilmemektedir ve insan plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %29'dur. Hayvanlarda ve insan karaciğerinde yapılan in vitro çalışmalar, metabolizmaya büyük ölçüde aldehid oksidaz ve sitokrom P450'nin aracılık ettiğini göstermiştir.

Timolol:
Timolol kısmen karaciğer tarafından metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Brimonidin:
Brimonidinin oral verilen dozun büyük bölümü (dozun yaklaşık %74'i) 5 gün içinde metabolize olarak idrarla atılmıştır. İdrarda dönüşmemiş ilaç tespit edilmemiştir.

Sistemik eliminasyon primer olarak hepatik metabolizma gibi görünmektedir.

Timolol:
Timololün metabolitleri böbrek tarafından atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ayrı ayrı bileşenlerinin oküler ve sistemik güvenlilik profili iyi bilinmektedir. Non-klinik veriler ayrı ayrı bileşenlerinin güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenisiteye ilişkin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel hiçbir tehlike göstermemektedir. COMBİGAN'ın ilave tekrarlanan oküler doz toksisite çalışmaları da, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Brimonidin:
Brimonidin tartarat, hayvanlarda herhangi bir teratojenik etkiye neden olmamıştır, fakat tavşanlarda ve sıçanlarda, insanda tedaviyle elde edilen sistemik ilaç miktarının sırasıyla 37 ve 134 katı konsantrasyonlarda, düşüklere (tavşan) ve postnatal büyüme geriliğine (sıçan) neden olmuştur.

Timolol:
Hayvan çalışmalarında beta-blokörlerin göbek kordonu kan akımını ve fötal gelişimi azalttığı, kemikleşmeyi geciktirdiği ve fötal ve post-natal ölümleri artırdığı, ancak teratojenik olmadığı gösterilmiştir. Timolol ile, yüksek maternal dozlarda, tavşanlarda embriyotoksisite (rezorpsiyon) ve sıçanlarda fötotoksisite (kemikleşmede gecikme) görülmüştür. COMBİGAN'ın insandaki günlük dozunun 4200 katı kadar olan oral timolol dozlarında, fare, sıçan ve tavşanlardaki teratojenisite çalışmalarında, fötal malformasyona ait herhangi bir kanıt gösterilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Monobazik sodyum fosfat monohidrat
Dibazik sodyum fosfat heptahidrat
Hidroklorik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil.

6.3. Raf ömrü

İlk açma öncesinde : 21 ay

İlk açmadan sonra : 28 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

Açıldıktan sonra 25°C'nin altında saklanmak koşuluyla 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polistiren kapaklı, 5 mL'lik düşük yoğunluklu polietilen şişelerde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir koşul gerektirmez.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.
Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataşehir
Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir/İstanbul

Tel : 0216 633 23 00
Faks : 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

130/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.11.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ