

COMBIGAN Augentropfen 2 mg/ml + 5 mg/ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**COMBIGAN Augentropfen**

2 mg/ml + 5 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält:

2,0 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat] entsprechend 1,3 mg Brimonidin

5,0 mg Timolol als 6,8 mg Timololmaleat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.

Dieses Arzneimittel enthält Phosphate pro.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen.

Klare, grünlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom oder erhöhtem Augeninnendruck, die auf lokal am Auge angewandte Betablocker unzureichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich ältere Patienten)*

Es wird empfohlen, zweimal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden jeweils 1 Tropfen Combigan in das/die betroffene(n) Auge(n) einzuträufeln.

Kinder und Jugendliche

Combigan ist kontraindiziert bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen und Abschnitt 4.9 Überdosierung).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von COMBIGAN bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis 17 Jahren) ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.9).

Anwendung bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz

Combigan wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht. Daher ist bei der Behandlung solcher Patienten Vorsicht geboten.

Art der Anwendung

Wie auch bei anderen Augentropfen wird empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für 2 Minuten zu komprimieren (punktuelles Verschließen) oder die Augenlider 2 Minuten zu schließen, um eine eventuelle systemische Resorption zu reduzieren. Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation der Augentropfen erfolgen. Dies kann zu einer Reduzierung der systemischen Nebenwirkungen und zu einer höheren lokalen Wirksamkeit führen.

Um eine Kontamination des Auges oder der Augentropfen zu vermeiden, darf die Tropferspitze nicht mit irgendeiner Oberfläche in Kontakt kommen.

Bei Verwendung von mehr als einem topischen Augenarzneimittel sollten die verschiedenen Arzneimittel in Abständen von mindestens 5 Minuten eingeträufelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Asthma bronchiale oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht mit einem Herzschrittmacher kontrolliert wird, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.
- Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren) (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) erhalten.
- Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungKinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere Kinder in der Altersgruppe von 2–7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg sollten mit Vorsicht behandelt und aufgrund des häufigen Auftretens und der Schwere von

COMBIGAN Augentropfen 2 mg/ml + 5 mg/ml

Somnolenz engmaschig kontrolliert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von COMBIGAN bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis 17 Jahren) ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8).

Augenerkrankungen

In klinischen Studien mit COMBIGAN traten bei einigen Patienten allergische Reaktionen am Auge (allergische Konjunktivitis und allergische Blepharitis) auf. Eine allergische Konjunktivitis, die typischerweise zwischen dem 3. und 9. Behandlungsmonat auftrat, wurde bei 5,2 % der Patienten beobachtet und führte bei insgesamt 3,1 % der Patienten zum Studienabbruch. Über allergische Blepharitis wurde gelegentlich berichtet (< 1 %). Bei Auftreten von allergischen Reaktionen sollte die Behandlung mit COMBIGAN beendet werden.

Es wurden verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen am Auge bei Anwendung 0,2 %iger Brimonidintartrat-Augentropfen berichtet, von denen einige in Zusammenhang mit einem Anstieg des Augeninnendrucks standen.

Combigan wurde bei Patienten mit Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Systemische Wirkungen

Wie andere lokal am Auge angewandte Arzneimittel kann COMBIGAN systemisch resorbiert werden. Eine Verstärkung der systemischen Resorption der einzelnen Wirkstoffe ist nicht beobachtet worden. Aufgrund der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen wie bei systemisch eingesetzten Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach lokaler Verabreichung am Auge ist geringer als bei systemischer Verabreichung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Absorption, siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Nach Verabreichung von Timolol wurde über Herzreaktionen einschließlich, in selten Fällen, Todesfällen im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz berichtet. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie muss die Behandlung mit Betablockern kritisch überprüft und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Reizleitungszeit dürfen Betablocker bei Patienten mit AV-Block 1. Grades nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen der Behandlung erforderlich wird, sollte dies zur Verhinderung von Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt und plötzlichem Tod – wie bei systemischen Betablockern – ausschleichend erfolgen.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmologischer Betablocker wurde über respiratorische Reaktionen einschließlich Todesfällen infolge Bronchospasmus bei Asthmatikern berichtet.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist COMBIGAN mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker dürfen bei Patienten mit Neigung zu spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Hyperthyreose

Betablocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

COMBIGAN muss bei Patienten mit metabolischer Azidose und unbehandeltem Phäochromozytom mit Vorsicht angewendet werden.

Hornhauterkrankungen

Ophthalmologische Betablocker können zu Augentrockenheit führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Patienten, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten, durch die Gabe von Timolol verstärkt werden. Die Reaktion dieser Patienten muss sorgfältig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Unter einer Behandlung mit Betablockern reagieren Atopiker und Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Vorgeschichte möglicherweise stärker auf wiederholte Exposition mit solchen Allergenen, während sie möglicherweise nicht bzw. nur unzureichend auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen üblicherweise eingesetzte Dosierung von Adrenalin ansprechen.

Aderhautabhebung

Bei einer Behandlung mit Substanzen, die die Kammerwassersekretion hemmen (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurde nach filtrierenden Verfahren über Aderhautabhebung berichtet.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemische Wirkung von Beta-Agonisten, z. B. Adrenalin, blockieren. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

Die Anwendung von COMBIGAN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

COMBIGAN Augentropfen 2 mg/ml + 5 mg/ml

Benzalkoniumchlorid

Das in Combigan enthaltene Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und kann bei längerer Anwendung den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden.

Combigan sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Phosphatpuffer

Combigan enthält Phosphate, die in sehr seltenen Fällen unter der Behandlung Trübungen der Hornhaut durch Kalkablagerungen hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit der fixen Kombination von Brimonidin/ Timolol durchgeführt. Obwohl mit COMBIGAN keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei gleichzeitiger Anwendung zentral dämpfender Mittel (Alkohol, Barbiturate, Opiate, Sedativa oder Anästhetika) an die theoretische Möglichkeit einer additiven oder potenzierenden Wirkung zu denken.

Wird eine ophthalmologische Betablocker-Lösung gleichzeitig mit oral angewendeten Calcium-Kanal-Blockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin angewendet, kann es zu additiven Wirkungen mit Blutdruckabfall und/oder ausgeprägter Bradykardie kommen. Darüber hinaus wurde nach Applikation von Brimonidin sehr selten (< 1 von 10.000) über Fälle von Blutdruckabfall berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von COMBIGAN mit systemisch angewandten blutdrucksenkenden Arzneimitteln ist daher Vorsicht geboten.

Gelegentlich wurde über eine Mydriasis aufgrund gleichzeitiger Anwendung von ophthalmologischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) berichtet. Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Unter Betablockern kann die hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin verstärkt werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verlangsamer Puls, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Quinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Betablockern mit Anästhetika kann eine kompensatorische Tachykardie abschwächen und das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb muss der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient COMBIGAN anwendet.

Bei gleichzeitiger Anwendung von COMBIGAN mit jodhaltigen Kontrastmitteln oder intravenös appliziertem Lidocain ist Vorsicht geboten.

Cimetidin, Hydralazin und Alkohol können die Plasmakonzentration von Timolol erhöhen.

Es liegen keine Daten zur Konzentration zirkulierender Katecholamine nach Anwendung von COMBIGAN vor. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die den Abbau und die Aufnahme zirkulierender Amine beeinflussen können, wie z. B. Chlorpromazin, Methylphenidat und Reserpin, ist jedoch Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Erstanwendung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewendeten Arzneimittels (unabhängig von der Darreichungsform), das Wechselwirkungen mit α -adrenergen Agonisten verursachen, oder deren Wirkung beeinflussen kann, wie z. B. Adrenorezeptor-Agonisten oder Antagonisten (z. B. Isoprenalin, Prazosin).

Obwohl mit COMBIGAN keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Prostanoiden, Prostaglandinen, Carboanhydrasehemmern und Pilocarpin an die theoretische Möglichkeit eines additiven augeninnendrucksenkenden Effekts zu denken.

Brimonidin ist bei Patienten kontraindiziert, die eine Therapie mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) erhalten, und Patienten, die Antidepressiva erhalten, die die noradrenerge Neurotransmission beeinflussen (z. B. trizyklische Antidepressiva und Mianserin) (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die eine Therapie mit MAO-Hemmern erhalten haben, sollten nach dem Absetzen 14 Tage warten, bevor eine Behandlung mit COMBIGAN begonnen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung der fixen Kombination Brimonidin/Timolol bei Schwangeren vor. COMBIGAN darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Informationen zur Reduzierung der systemischen Absorption, siehe Abschnitt 4.2.

Brimonidin[(R,R)-tartrat]

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Brimonidin[(R,R)-tartrat] bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität bei hohen maternal-toxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Timolol

Tierexperimentelle Studien haben bei Dosen, die signifikant höher waren als die klinisch angewandten Dosierungen, Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3).

Epidemiologische Studien haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben, haben aber bei oraler Gabe von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen gezeigt. Darüber hinaus wurden bei Neugeborenen

Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Neugeborene sind während der ersten Lebensstage sorgfältig zu überwachen, wenn COMBIGAN in der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Entbindung angewendet wird.

Stillzeit

Brimonidin[(R,R)-tartrat]

Es ist nicht bekannt, ob Brimonidin in die Muttermilch übertritt, ein Übergang in die Milch säugender Ratten wurde jedoch nachgewiesen.

Timolol

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in die Muttermilch gelangen, um beim Säugling klinische Symptome einer Betablockade hervorrufen zu können. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2. COMBIGAN soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

COMBIGAN hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. COMBIGAN kann vorübergehend verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Müdigkeit und/oder Schläfrigkeit verursachen und damit die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Der Patient sollte warten bis die Symptome abgeklungen sind, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf klinischen Daten über 12 Monate waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Hyperämie der Bindehaut (bei ca. 15 % der Patienten) und Augenbrennen (bei ca. 11 % der Patienten). Die Nebenwirkungen waren in der Mehrzahl dieser Fälle nur geringfügig ausgeprägt und führten nur bei 3,4 % bzw. 0,5 % der Fälle zum Therapieabbruch.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien mit COMBIGAN berichtet:

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zum Auftreten von Nebenwirkungen wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Hyperämie der Bindehaut, Augenbrennen.

Häufig: Brennendes Gefühl in den Augen, allergische Konjunktivitis, Hornhauterosion, Keratitis punctata superficialis, Augenjucken, konjunktivale Follikulose, Sehstörungen, Blepharitis, Epiphora, trockenes Auge, Absonderungen aus dem Auge, Augenschmerzen, Augenreizung, Fremdkörpergefühl

Gelegentlich: verminderte Sehschärfe, Bindehautödem, follikuläre Konjunktivitis, allergische Blepharitis, Konjunktivitis, Mouches volantes, Asthenopie, Photophobie, papilläre Hypertrophie, Augenlidschmerz, Bindehautblässe, Hornhautödem, Hornhautinfiltrate, Glaskörperablösung.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Synkope.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Kongestives Herzversagen, Palpitationen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis, Nasenschleimhaut trocken.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit

Gelegentlich: Geschmacksveränderung, Übelkeit, Diarrhoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Augenlidödem, Augenlidpruritus, Erythem des Augenlids

Gelegentlich: Allergische Kontaktdermatitis.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächezustände.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit Markteinführung von COMBIGAN berichtet:

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen.

COMBIGAN Augentropfen 2 mg/ml + 5 mg/ml

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Arrhythmie, Bradykardie, Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hypotonie.

Hautkrankheiten

Nicht bekannt: Erythem des Gesichts.

Zusätzliche unerwünschte Ereignisse, die unter einer der Komponenten dieses Arzneimittels beobachtet wurden und möglicherweise auch unter COMBIGAN auftreten können:

Brimonidin

Augenerkrankungen: Iritis, Iridozyklitis (Uveitis anterior), Miosis.

Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Beschwerden der oberen Atemwege, Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Gastrointestinale Symptome.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Systemische allergische Reaktionen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautreaktionen einschließlich Erytheme, Gesichtsödeme, Pruritus (Juckreiz), Ausschlag und Vasodilatation.

In Fällen, in denen Brimonidin als Teil der medikamentösen Behandlung eines kongenitalen Glaukoms angewendet wurde, wurden bei Neugeborenen und Kleinkindern (unter 2 Jahren), die Brimonidin erhielten, Symptome einer Brimonidin-Überdosierung wie Bewusstlosigkeit, Lethargie, Somnolenz, Hypotonie, erniedrigter Muskeltonus, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose, Blässe, Atemdepression und Apnoe berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

Ein häufiges Auftreten und ein hoher Schweregrad von Somnolenz wurde für Kinder im Alter von 2 Jahren und älter, insbesondere für die Altersgruppe zwischen 2–7 Jahre und/oder mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Timolol

Wie andere topisch applizierte Augenznarmittel wird COMBIGAN (Brimonidintartrat/Timolol) in den Blutkreislauf resorbiert. Die Resorption von Timolol kann ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern verursachen.

Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach der topischen ophthalmischen Verabreichung ist niedriger als bei einer systemischen Verabreichung. Informationen zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Weitere Nebenwirkungen, die bei ophthalmischen Betablockern beobachtet wurden und die möglicherweise bei COMBIGAN auftreten können, werden im Folgenden aufgeführt:

Erkrankungen des Immunsystems: Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokaler und generalisierter Hautausschlag, Pruritus, anaphylaktische Reaktion.

Stoffwechsel: Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust, Halluzination.

Erkrankungen des Nervensystems: Apoplektischer Insult, zerebrale Ischämie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie.

Augenerkrankungen: Keratitis, Aderhautablösung nach filtrierenden Operationen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Herzerkrankungen: Brustschmerzen, Ödem, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen: Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Bronchospasmus (überwiegend bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung), Dyspnoe, Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis, Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung.

Berichtete Nebenwirkungen von phosphathaltigen Augentropfen:

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Seltene berichtete Fälle von einer Überdosierung von COMBIGAN bei Menschen führten nicht zu negativen Folgen. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und unterstützend; die Atemwege des Patienten sind dabei stets offenzuhalten.

Brimonidin

Ophthalmische Überdosierung (bei Erwachsenen)

Bei den eingegangenen Meldungen entsprachen die berichteten Ereignisse im Allgemeinen denen, die bereits als unerwünschte Wirkungen gelistet sind.

Systemische Überdosierung durch versehentliche Einnahme (bei Erwachsenen)

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen bezüglich einer versehentlichen Einnahme von Brimonidin bei Erwachsenen vor. Als einzige unerwünschte Wirkung wurde bislang eine Hypotonie berichtet. Es wurde berichtet, dass der hypotensiven Episode eine Rebound-Hypertonie folgte. Im Zusammenhang mit oralen Überdosierungen von anderen α_2 -Agonisten wurden Symptome wie z. B. Hypotonie, Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung, Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, erniedrigter Muskeltonus, Hypothermie, Atemdepression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche

Berichte über schwerwiegende unerwünschte Effekte nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin-Augentropfen durch pädiatrische Patienten wurden publiziert oder an Allergan gemeldet. Die Patienten zeigten Symptome einer zentralnervösen Depression, typischerweise temporäres Koma oder einen reduzierten Bewusstseinsgrad, Lethargie, Somnolenz, erniedrigten Muskeltonus, Bradykardie, Hypothermie, Blässe, Atemdepression und Apnoe und bedurften intensivmedizinischer Versorgung, soweit angezeigt mit Intubation. Von allen Patienten wurde eine vollständige Erholung, meist innerhalb von 6 bis 24 Stunden, berichtet.

Timolol

Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung umfassen: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, Kopfschmerzen, Schwindel und Herzstillstand. In einer Studie an Patienten konnte gezeigt werden, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika – Glaukommittel und Miotika – Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten – Timolol, Kombinationen

ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

COMBIGAN besteht aus zwei Wirkstoffen – Brimonidin[(R,R)-tartrat] und Timololmaleat. Diese beiden Komponenten senken einen erhöhten Augeninnendruck (IOD) durch einander ergänzende Wirkungsmechanismen. Der daraus resultierende Gesamteffekt bewirkt eine im Vergleich zu den Einzelsubstanzen stärkere Augeninnendrucksenkung. COMBIGAN weist einen raschen Wirkungseintritt auf.

Brimonidin[(R,R)-tartrat] ist ein α_2 -adrenerger Rezeptoragonist, der eine 1000-fach höhere Selektivität für den α_2 -adrenergen Rezeptor als für den α_1 -adrenergen Rezeptor besitzt. Diese Selektivität hat keine Mydriasis zur Folge, und bei xenogenen Transplantaten menschlicher Retinazellen kommt es nicht zur Vasokonstriktion in den Mikrogefäßen.

Man geht davon aus, dass Brimonidin[(R,R)-tartrat] den Augeninnendruck durch einen gesteigerten uveoskleralen Abfluss und eine Reduktion der Kammerwasserproduktion senkt.

Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger β_1 - und β_2 -Rezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathikomimetische Eigenwirkung, ohne direkte myokarddepressorische Wirkung und ohne lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften. Timolol senkt den Augeninnendruck durch eine Verminderung der Kammerwasserproduktion. Der genaue Wirkungsmechanismus ist zwar nicht eindeutig geklärt, doch ist eine Hemmung der gesteigerten cAMP-Synthese infolge endogener β -adrenerger Stimulation wahrscheinlich.

Klinische Wirksamkeit

In drei kontrollierten, klinischen Doppelblindstudien bewirkte COMBIGAN (2× täglich) eine klinisch relevante zusätzliche Senkung der mittleren Tages-IOD Werte im Vergleich zu Timolol (2× täglich) und Brimonidin (2× oder 3× täglich), jeweils als Monotherapie angewendet.

In einer Studie bei Patienten, deren Augeninnendruck nach einer mindestens dreiwöchigen Anfangsphase unter einer beliebigen Monotherapie unzureichend eingestellt war, wurde während einer dreimonatigen Therapiephase unter COMBIGAN (2× täglich), Timolol (2× täglich) bzw. Brimonidin (2× täglich) eine zusätzliche Abnahme der mittleren Tages-IOD Werte um 4,5, 3,3 bzw. 3,5 mmHg verzeichnet. In dieser Studie konnte zum Zeitpunkt vor der morgendlichen Dosierung eine signifikante zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks nur im Vergleich mit Brimonidin, aber nicht mit Timolol gezeigt werden; es bestand jedoch ein positiver Trend mit Überlegenheit bei allen anderen Kontrollzeitpunkten. In den zusammengefassten Daten der anderen beiden Studien zeigte sich durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Timolol.

Darüber hinaus war die augeninnendrucksenkende Wirkung von COMBIGAN derjenigen einer kombinierten Behandlung mit Brimonidin und Timolol (jeweils 2× täglich) durchweg nicht unterlegen.

Die augeninnendrucksenkende Wirkung von COMBIGAN wurde in Doppelblindstudien von bis zu 12 Monaten Dauer nachweislich aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Combigan

Die Plasmakonzentrationen von Brimonidin und Timolol wurden im Rahmen einer Cross-over-Studie bestimmt, in der die Monotherapie-Behandlungen bei gesunden Probanden mit COMBIGAN verglichen wurden. Bezüglich der Brimonidin- und Timolol-AUC-Werte bestanden zwischen COMBIGAN und den jeweiligen Monotherapie-Behandlungen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Nach Applikation von COMBIGAN betrugen die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von Brimonidin 0,0327 und die von Timolol 0,406 ng/ml.

Brimonidin

Nach Anwendung von 0,2%-igen Augentropfen am menschlichen Auge sind die Brimonidin-Plasmakonzentrationen niedrig. Brimonidin wird im menschlichen Auge nicht umfangreich metabolisiert, und die Plasmaproteinbindung beträgt beim Menschen ca. 29 %. Die mittlere scheinbare Halbwertszeit im systemischen Kreislauf betrug nach topischer Anwendung beim Menschen ungefähr 3 h.

Nach oraler Anwendung beim Menschen wird Brimonidin gut resorbiert und rasch eliminiert. Der größte Teil der Dosis (ca. 74 %) wurde in Form von Metaboliten innerhalb von fünf Tagen über die Nieren ausgeschieden; im Urin konnte die Ausgangssubstanz nicht nachgewiesen werden. In-vitro-Studien, die an tierischem und menschlichem Lebergewebe durchgeführt wurden, lassen darauf schließen, dass der Metabolismus überwiegend durch Aldehydoxidase und über das Cytochrom-P450 erfolgt. Dieses lässt darauf schließen, dass die systemische Ausscheidung vor allem über den Leberstoffwechsel erfolgt.

Brimonidin bindet ohne unerwünschte Effekte umfangreich und reversibel an das Melanin in den Augengeweben. Beim Fehlen von Melanin erfolgt keine Akkumulation.

Brimonidin wird im menschlichen Auge nur gering metabolisiert.

Timolol

Nach Anwendung von 0,5 %-igen Augentropfen am Auge von Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen, betrug eine Stunde nach der Anwendung die Timolol-Spitzenkonzentration im Kammerwasser 898 ng/ml. Ein Teil der Dosis wird systemisch resorbiert und dann umfangreich in der Leber metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit von Timolol beträgt ca. 7 h. Timolol wird in der Leber teilweise metabolisiert und als Timolol und dessen Metabolite über die Niere ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Timolol ist gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten wurde gut untersucht. Basierend auf den konventionellen Studien der Einzelkomponenten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Weitere Untersuchungen mit COMBIGAN zur chronischen Toxizität am Auge wiesen ebenfalls auf keine besondere Gefährdung des Menschen hin.

Brimonidin

In tierexperimentellen Untersuchungen war Brimonidin nicht teratogen, führte jedoch bei systemischen Expositionen, die etwa 37- bzw. 134-mal so hoch waren wie unter humantherapeutischer Anwendung, bei Kaninchen zu Aborten und bei Ratten zu vermindertem postnatalem Wachstum.

Timolol

In tierexperimentellen Studien führten Betablocker zu verminderter Durchblutung der Nabelschnur, vermindertem fetalem Wachstum, verzögerter Knochenbildung, erhöhtem intrauterinem Fruchttod und Tod in der Postnatalphase, waren jedoch nicht teratogen. Bei hohen maternalen Dosen wurde beim Kaninchen Embryotoxizität (Resorption) und bei Ratten fetale Toxizität (verzögerte Knochenbildung) beobachtet. In Teratogenitätsstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben orale Dosen von Timolol in bis zum 4.200fachen der täglichen humantherapeutischen Dosierung von COMBIGAN keine Hinweise auf fetale Missbildungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Salzsäure oder Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.

Nach Anbruch: Innerhalb von 28 Tagen zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus weißem Hochdruckpolyethylen mit Schraubdeckel aus Polystyrol. Jede Flasche hat ein Füllvolumen von 5 ml.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Packungen mit 1 oder 3 Flaschen zu 5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH,
Im Holzhau 8,
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

69369.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.11.2007/03.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

11/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig