

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
(מעודכן 3102.50)

תאריך 23/06/2013

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Combigan 137 56 31401 00

שם בעל הרישום Allergan Israel Ltd.

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
Indication	<p>COMBIGAN® (brimonidine tartrate 0.2%/timolol maleate as timolol 0.5%) ophthalmic solution is indicated for the control of intraocular pressure in patients with chronic open-angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to IOP reducing monotherapy AND when the use of COMBIGAN® is considered appropriate. For details of information from Clinical Trials with COMBIGAN®, please refer to the subsection Clinical Studies under the PHARMACOLOGY section. Please also see ADVERSE REACTIONS section.</p>	<p>COMBIGAN® (brimonidine tartrate 0.2%/timolol maleate as timolol 0.5%) ophthalmic solution) 0.2%/0.5% is an alpha-adrenergic receptor agonist with a beta-adrenergic receptor inhibitor indicated for the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with chronic open-angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to IOP-reducing monotherapy AND when the use of COMBIGAN® IS considered appropriate. For details of information from Clinical Trials with Combigan®, please refer to the subsequent Clinical Studies under PHARMACOLOGY section. Please also see ADVERSE REACTIONS section who require adjunctive or replacement therapy due to inadequately controlled IOP; the IOP-lowering of COMBIGAN® dosed twice a day was slightly less than that seen with the concomitant administration of 0.5% timolol maleate ophthalmic solution dosed twice a day and 0.2% brimonidine tartrate ophthalmic solution dosed three times per day.</p>
Contraindications	<p>NOTE: COMBIGAN® is a combination of brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% as timolol maleate. When COMBIGAN® is prescribed, the relevant Product Monographs for brimonidine tartrate and/or timolol maleate should be consulted.</p>	

4.1 Asthma, COPD

COMBIGAN® is ~~also~~ contraindicated in patients with bronchial asthma; ~~or~~ a history of bronchial asthma; severe chronic obstructive pulmonary disease; [see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)].

4.2 Sinus bradycardia, AV Block, Cardiac Failure, Cardiogenic Shock

COMBIGAN® is contraindicated in patients with sinus bradycardia; second or third degree atrioventricular block; overt cardiac failure [see Warnings and Precautions (5.2)]; cardiogenic shock ~~or~~ in patients receiving monoamine oxidase (MAO) inhibitor therapy.

4.3 Neonates and Infants (Under the Age of 2 Years)

COMBIGAN® is contraindicated in neonates and infants (under the age of 2 years).

4.4 Hypersensitivity Reactions

Local hypersensitivity reactions have occurred following the use of different components of **COMBIGAN®**.

COMBIGAN® is contraindicated in patients who have exhibited a hypersensitivity reaction to any component of this medication in the past.

COMBIGAN® is also contraindicated in patients with bronchial asthma or a history of bronchial asthma; severe chronic obstructive pulmonary disease; sinus bradycardia; second- or third-degree atrioventricular block; overt cardiac failure; cardiogenic shock; or in patients receiving monoamine oxidase (MAO) inhibitor therapy.

COMBIGAN® (brimonidine tartrate 0.2%/timolol maleate as timolol 0.5%) ophthalmic solution is contraindicated in patients with hypersensitivity to brimonidine tartrate, timolol maleate or any non-medicinal ingredient of this medication.

Posology, dosage & administration

5.2 Cardiac Failure

Sympathetic stimulation may be essential for support of the circulation in individuals with diminished myocardial contractility, and its inhibition by beta-adrenergic receptor blockade may precipitate more severe failure.

In patients without a history of severe cardiac disease failure, signs of cardiac failure should be watched for and pulse rates should be checked continued depression of the myocardium with

Warnings

As with many topically applied ophthalmic drugs, this drug is absorbed systemically. The same adverse reactions found with systemic administration of beta-adrenergic blocking agents may occur with topical administration of **COMBIGAN®** (brimonidine tartrate 0.2%/timolol

Special Warnings and Special Precautions for Use

<p>beta-blocking agents over a period of time can, in some cases, lead to cardiac failure. At the first sign or symptom of cardiac failure, COMBIGAN® should be discontinued [see <i>Contraindications</i> (4.2)].</p> <p>5.3 Obstructive Pulmonary Disease Patients with chronic obstructive pulmonary disease (e.g., chronic bronchitis, emphysema) of mild or moderate severity, bronchospastic disease, or a history of bronchospastic disease [other than bronchial asthma or a history of bronchial asthma, in which COMBIGAN® is contraindicated [see <i>Contraindications</i> (4.1)] should, in general, not receive beta-blocking agents, including COMBIGAN®.</p> <p>5.4 Potentiation of Vascular Insufficiency COMBIGAN® may potentiate syndromes associated with vascular insufficiency. COMBIGAN® should be used with caution in patients with depression, cerebral or coronary insufficiency, Raynaud's phenomenon, orthostatic hypotension or thromboangiitis obliterans.</p> <p>5.5 Hypersensitivity Increased Reactivity to Allergens While taking beta-blockers, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated accidental, diagnostic, or therapeutic challenge with such allergens. These Such patients may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat anaphylactic reactions Moved from Precautions.</p> <p>5.6 Potentiation of Muscle Weakness Beta-adrenergic blockade has been reported to increase potentiate muscle weakness consistent with certain myasthenic symptoms (e.g. diplopia, ptosis and generalized weakness). Timolol maleate has been reported rarely to increase muscle weakness in</p>	<p>maleate as timolol 0.5%) ophthalmic solution. For example, severe respiratory reactions and cardiac reactions, including death due to bronchospasm in patients with asthma, and rarely death in association with cardiac failure, have been reported following systemic or ophthalmic administration of timolol maleate. (see Contraindications section).</p> <p><i>Cardiac Failure</i></p> <p>Because of the Timolol maleate component, cardiac failure should be adequately controlled before beginning therapy with COMBIGAN®. In patients with a history of severe cardiac disease, signs of cardiac failure should be watched for and pulse rates should be checked.</p> <p>Caution should be exercised in treating patients with severe cardiovascular disease.</p> <p><i>Diabetes Mellitus</i></p> <p>Beta-adrenergic blocking agents should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycemia or to diabetic patient (especially those with labile diabetes) who are receiving insulin or oral hypoglycemia agents. Beta-adrenergic receptor blocking agents may mask the signs and</p>	
--	---	--

some patients with myasthenia gravis or myasthenic myasthenia symptoms.

Moved from Precautions

5.7 Masking of Hypoglycemic Symptoms in Patients with Diabetes Mellitus

Beta-adrenergic blocking agents should be administered with caution in patients subject to spontaneous hypoglycemia or to diabetic patients (especially those with labile diabetes) who are receiving insulin or oral hypoglycemia agents. Beta-adrenergic receptor blocking agents may mask the signs and symptoms of acute hypoglycemia.

5.8 Masking of Thyrotoxicosis

Beta-adrenergic blocking agents may mask certain clinical signs (e.g. tachycardia) of hyperthyroidism. Patients suspected of developing thyrotoxicosis should be managed carefully to avoid abrupt withdrawal of beta-adrenergic blocking agents that might precipitate a thyroid storm. Moved from Precautions

5.9 Ocular Hypersensitivity

Ocular hypersensitivity reactions have been reported with brimonidine tartrate ophthalmic solutions 0.2%, with some reported to be associated with an increase in intraocular pressure [see Contraindications (4.4)].

5.10 Contamination of Topical Ophthalmic Products After Use

There have been reports of bacterial keratitis associated with the use of multiple-dose containers of topical ophthalmic products. These containers had been inadvertently contaminated by patients who, in most cases, had a concurrent corneal disease or a disruption of the ocular epithelial surface.

5.11 Impairment of Beta-adrenergically Mediated Reflexes During Major Surgery

The necessity or desirability of

symptoms of acute hypoglycemia.

Angle-closure Glaucoma

COMBIGAN® should not be used alone in the treatment of acute angle-closure glaucoma.

The use of **COMBIGAN®** in pediatric patients is currently not recommended. Several serious adverse reactions have been reported in association with the administration of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% to infants in the age range of 28 days to 3 months. (See **ADVERSE REACTIONS**).

PRECAUTIONS

NOTE: **COMBIGAN®** is a combination of brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% as timolol maleate. When **COMBIGAN®** is prescribed, the relevant Product Monographs for brimonidine tartrate and/or timolol maleate should be consulted.

General

Patients prescribed IOP-lowering medication should be routinely monitored for IOP.

COMBIGAN® (brimonidine tartrate 0.2%/timolol maleate as timolol 0.5%) ophthalmic solution should be used with caution in patients with depression, cerebral or coronary insufficiency, Raynaud's

<p>withdrawal of beta-adrenergic blocking agents prior to major surgery is controversial. Moved from Precautions</p> <p>Beta-adrenergic receptor blockade impairs the ability of the heart to respond to beta-adrenergically mediated reflex stimuli. This may augment the risk of general anesthesia in surgical procedures. Some patients receiving beta-adrenergic receptor blocking agents have experienced protracted severe hypotension during anesthesia. Difficulty in restarting and maintaining the heartbeat has also been reported. For these reasons, in patients undergoing elective surgery, some authorities recommend gradual withdrawal of beta-adrenergic receptor blocking agents.</p> <p>If necessary during surgery, the effects of beta-adrenergic blocking agents may be reversed by sufficient doses of adrenergic agonists as isoproterenol, dopamine, dobutamine or levarterenol.</p>	<p>phenomenon, orthostatic hypotension or thromboangiitis obliterans.</p> <p><i>Hypersensitivity</i> Because of the brimonidine tartrate component COMBIGAN® should be used with caution in patients with known hypersensitivity to other alpha-adrenoceptor agonists. While taking beta-blockers, patients with a history of atopy or a history of severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated accidental, diagnostic, or therapeutic challenge with such allergens. These patients may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat anaphylactic reactions since timolol maleate may blunt the beta agonist effect of epinephrine. In such cases, alternatives to epinephrine should be considered.</p> <p><i>Contact Lenses</i> COMBIGAN® contains the preservative benzalkonium chloride, which may be deposited in soft contact lenses; therefore, COMBIGAN® should not be administered while wearing these lenses. The lenses should be removed before application of the drops and not be reinserted earlier than 15 minutes after use.</p> <p><i>Choroidal Detachment</i> Choroidal detachment after filtration procedures has been reported with</p>	
---	---	--

administration of aqueous suppressant therapy (e.g. timolol maleate, acetazolamide).

Management of eyes with chronic or recurrent choroidal detachment should include stopping all forms of aqueous suppressant therapy and treating endogenous inflammation vigorously.

Major Surgery

The necessity or desirability of withdrawal of beta-adrenergic blocking agents prior to major surgery is controversial. If necessary during surgery, the effects of beta-adrenergic blocking agents may be reversed by sufficient doses of such agonists as isoproterenol, dopamine, dobutamine or levarterenol.

Thyrotoxicosis

Beta-adrenergic blocking agents may mask certain clinical signs of hyperthyroidism (e.g. tachycardia). Patients suspected of developing thyrotoxicosis should be managed carefully to avoid abrupt withdrawal of beta-adrenergic blocking agents that might precipitate a thyroid storm.

Muscle weakness

Beta-adrenergic blockade has been reported to increase muscle weakness consistent with certain myasthenic symptoms (e.g. diplopia, ptosis and generalized weakness). Timolol maleate has been reported rarely to increase

Paediatric Use

COMBIGAN® is contraindicated in children under the age of 2 years [see Contraindications (4.3)]. During post-marketing surveillance, apnea, bradycardia, coma, hypotension, hypothermia, hypotonia, lethargy, pallor, respiratory depression, and somnolence have been reported in infants receiving brimonidine. The safety and effectiveness of brimonidine tartrate and timolol maleate have not been studied in children below the age of 2 years.

The safety and effectiveness of **COMBIGAN®** have been established in the age groups 2 – 16 years of age. Use of **COMBIGAN®** in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of **COMBIGAN®** in adults with additional data from a study of the concomitant use of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% and timolol maleate ophthalmic solution in pediatric glaucoma patients (ages 2 to 7 years). In this study, brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% was dosed three times a day as adjunctive therapy to beta-blockers. The most commonly observed adverse reactions were somnolence (50%-83% in patients 2 to 6 years) and decreased alertness. In pediatric patients 7 years of age or older (>20 kg), somnolence appears to occur less frequently (25%). Approximately 16% of patients on brimonidine tartrate ophthalmic solution discontinued from the study due to somnolence.

muscle weakness in some patients with myasthenia gravis or myasthenic symptoms.

Cerebrovascular Insufficiency

Because of potential effects of beta-adrenergic blocking agents on blood pressure and pulse, these agents should be used with caution in patients with cerebrovascular insufficiency. If signs or symptoms suggesting reduced cerebral blood flow develop following initiation of therapy with **COMBIGAN®**, alternative therapy should be considered.

Liver/Renal Impairment

COMBIGAN® has not been studied in patients with hepatic or renal impairment; caution should be exercised in treating such patients.

Use in Paediatrics

The use of **COMBIGAN®** in paediatric patients is currently not recommended (see **WARNINGS**). Several serious adverse reactions have been reported in association with the administration of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% to infants in the age range of 28 days to 3 months (See **ADVERSE REACTIONS**).

7.1 Antihypertensive/Cardiac glycosides

Because **COMBIGAN®** may reduce pulse and blood pressure, caution in using

DRUG INTERACTIONS

Antihypertensive/Cardiac glycosides

Because of the brimonidine tartrate 0.2% component,

Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

drugs such as antihypertensives and/or cardiac glycosides **with COMBIGAN®** is advised.

7.2 Beta-adrenergic Blockers Agents

Patients who are receiving a beta-adrenergic blocking agent orally and **COMBIGAN®** should be observed for potential additive effects of beta-blockade, both systemic and on intraocular pressure. The concomitant use of two topical beta-adrenergic blocking agents is not recommended.

7.3 Calcium Antagonists

Caution should be used in the co-administration of beta-adrenergic blocking agents, such as **COMBIGAN®**, and oral or intravenous calcium because of possible atrioventricular conduction disturbances, left ventricular failure and hypotension. In patients with impaired cardiac function, co-administration should be avoided.

7.4 Catecholamine-depleting Drugs

Close observation of the patient is recommended when a beta blocker is administered to patients receiving catecholamine-depleting drugs such as reserpine, because of possible additive effects and the production of hypotension and/or marked bradycardia, which may result in vertigo, syncope, or postural hypotension.

7.5 CNS Depressants

Although specific drug interaction studies have not been conducted with **COMBIGAN®**, the possibility of an additive or potentiating effect with CNS depressants (alcohol, barbiturates, opiates, sedatives or anesthetics) should be considered.

7.6 Digitalis and Calcium Antagonists

The concomitant use of beta-adrenergic blocking agents with digitalis and calcium antagonists may have additive effects in

COMBIGAN® may reduce pulse and blood pressure. Caution in the concomitant use of drugs such as antihypertensives and/or cardiac glycosides is advised.

Beta-adrenergic Blockers

Patients who are receiving a beta-adrenergic blocking agent orally and **COMBIGAN®** should be observed for potential additive effects of beta-blockade, both systemic and on intraocular pressure. The concomitant use of two topical bet-adrenergic blocking agents is not recommended.

Calcium channel blockers or Catecholamine-depleting Drugs

Close observation of the patient is recommended when timolol maleate is administered to patients receiving oral calcium channel blockers, catecholamine-depleting drugs such as reserpine, or beta-adrenergic blocking agents. The potential exists for additive effects and the production of hypotension, atrioventricular conduction disturbances, left ventricular failure and/or marked bradycardia.

CNS Depressants

Although specific drug interaction studies have not been conducted with **COMBIGAN®**, the possibility of an additive or potentiating effect with CNS depressants (alcohol, barbiturates, opiates,

prolonging atrioventricular conduction time.

7.7 CYP2D6 Inhibitors

Potentiated systemic beta-blockade (e.g., decreased heart rate, depression) has been reported during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g. quinidine, SSRIs) and timolol

7.8 Tricyclic Antidepressants

Tricyclic antidepressants have been reported to blunt the hypotensive effect of systemic clonidine. It is not known whether the concurrent use of these agents with COMBIGAN® in humans can lead to an resulting interference in with the IOP-lowering effect.

Caution, however, is advised in patients taking tricyclic antidepressants which can affect the metabolism and uptake of circulating amines.

7.9 Monoamine Oxidase Inhibitors

Monoamine oxidase (MAO) inhibitors may theoretically interfere with the metabolism of brimonidine and potentially result in an increased systemic side effect such as hypotension. Caution, however, is advised in patients taking MAO inhibitors which can affect the metabolism and uptake of circulating amines.

sedatives or anesthetics) should be considered.

Epinephrine

Mydriasis resulting from concomitant use of timolol maleate and epinephrine has been reported occasionally.

Quinidine

Potentiated systemic beta-blockade (e.g., decreased heart rate) has been reported during combined treatment with quinidine and timolol maleate, possibly because quinidine inhibits the metabolism of timolol maleate via the P-450 enzyme CYP2D6.

Clonidine

Oral beta-adrenergic blocking agents may exacerbate the rebound hypertension which can follow the withdrawal of clonidine. There have been no reports of exacerbation of rebound hypertension with ophthalmic timolol maleate.

Tricyclic Antidepressants

Tricyclic antidepressants have been reported to blunt the hypotensive effect of systemic clonidine. It is not known whether the concurrent use of these agents with COMBIGAN® can lead to an interference in IOP lowering effect.

No data are available on the level of circulating catecholamines after COMBIGAN® is instilled.

	Caution, however, is advised in patients taking tricyclic antidepressants which can affect the metabolism and uptake of circulating amines.	
<p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category C: Teratogenicity studies have been performed in animals.</p> <p>Brimonidine tartrate was not teratogenic when given orally during gestation days 6 through 15 in rats and days 6 through 18 in rabbits. The highest doses of brimonidine tartrate in rats (2.5 mg/kg/day) and rabbits (5 mg/kg/day) achieved AUC exposure values 580 and 37-fold higher, respectively, than similar values estimated in humans treated with COMBIGAN®, 1 drop in both eyes twice daily.</p> <p>Teratogenicity studies with timolol in mice, rats, and rabbits at oral doses up to 50 mg/kg/day [4,200 times the maximum recommended human ocular dose of 0.012 mg/kg/day on a mg/kg basis (MRHOD)] demonstrated no evidence of fetal malformations. Although delayed fetal ossification was observed at this dose in rats, there were no adverse effects on postnatal development of offspring. Doses of 1,000 mg/kg/day (83,000 times the MRHOD) were maternotoxic in mice and resulted in an increased number of fetal resorptions. Increased fetal resorptions were also seen in rabbits at doses 8,300 times the MRHOD without apparent maternotoxicity.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; however, in animal studies, brimonidine crossed the placenta and entered into the fetal circulation to a limited extent. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, COMBIGAN® should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the</p>	<p><i>Use in Pregnancy</i></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of COMBIGAN® in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, COMBIGAN® should be used during pregnancy only if the potential benefit to</p>	<p>Fertility, Pregnancy and Lactation</p>

potential risk to the fetus. Moved from Precautions

8.3 Nursing Mothers

Timolol maleate has been detected in human milk following oral and ophthalmic drug administration. It is not known whether brimonidine tartrate is excreted in human milk, although in animal studies, brimonidine tartrate has been shown to be excreted in breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions from timolol maleate or brimonidine tartrate **COMBIGAN®** in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Moved from Precautions

the mother justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

Timolol maleate has been detected in human milk following oral and ophthalmic drug administration. It is not known whether brimonidine tartrate is excreted in human milk, although in animal studies, brimonidine tartrate has been shown to be excreted in breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions from timolol maleate or brimonidine tartrate in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

תוספות בלבד:

Combigan

occurring in approximately 5% to 15% conjunctival folliculosis. in 1% to 5% of patients: depression, eye irritation, eyelid pruritus, hypertension, **Brimonidine tartrate (0.1%-0.2%):** allergic reaction, blepharoconjunctivitis, blurred vision, bronchitis, cataract, conjunctival hemorrhage, conjunctivitis, cough, dyspepsia, dyspnea, fatigue, flu syndrome, follicular conjunctivitis, hypercholesterolemia, hypotension, hordeolum, insomnia, keratitis, lid disorder, ocular allergic reaction, pharyngitis, rash, rhinitis, sinus infection, sinusitis, taste perversion, visual field defect, vitreous detachment, vitreous disorder, vitreous floaters, and worsened visual acuity

Timolol (Ocular Administration):

Cardiovascular: cardiac failure, congestive heart failure block, pulmonary edema, and worsening of angina pectoris. **Digestive:** Anorexia, **Nervous System/Psychiatric:** behavioral changes and psychic disturbances

Adverse events

including confusion, hallucinations, anxiety, disorientation, nervousness, *Hypersensitivity*: Signs and symptoms of systemic allergic reactions, including anaphylaxis, *Respiratory*: nasal congestion, *Special Senses*: cystoid macular edema, decreased corneal sensitivity, pseudophthalmic, refractive changes, *Urogenital*: impotence, retroperitoneal fibrosis.

6.2 Postmarketing Experience

The following reactions have been identified during post-marketing use of brimonidine tartrate ophthalmic solutions, timolol ophthalmic solutions, or both in combination, in clinical practice. Because they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. The reactions, which have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, possible causal connection to brimonidine tartrate ophthalmic solutions, timolol ophthalmic solutions, or a combination of these factors, include: depression, eyelid erythema extending to the cheek or forehead, hypersensitivity, iritis, keratoconjunctivitis sicca, miosis, nausea, skin reactions (including erythema, eyelid pruritus, rash, and vasodilation), and tachycardia. In infants, apnea, bradycardia, coma, hypotension, hypothermia, hypotonia, lethargy, pallor, respiratory depression, and somnolence have been reported [see *Contraindications (4.3) and Use in Specific Populations (8.4)*].

Oral Timolol/Oral Beta-blockers

The following additional adverse reactions have been reported in clinical experience with ORAL timolol maleate or other ORAL beta-blocking agents and may be considered potential effects of ophthalmic timolol maleate: *Allergic*: Erythematous rash, fever combined with aching and sore throat, laryngospasm with respiratory distress; *Body as a*

<p><i>whole</i>: Decreased exercise tolerance, extremity pain, weight loss; <i>Cardiovascular</i>: Vasodilatation, worsening of arterial insufficiency; <i>Digestive</i>: Gastrointestinal pain, hepatomegaly, ischemic colitis, mesenteric arterial thrombosis, vomiting; <i>Hematologic</i>: Agranulocytosis, nonthrombocytopenic purpura, thrombocytopenic purpura; <i>Endocrine</i>: Hyperglycemia, hypoglycemia; <i>Skin</i>: Increased pigmentation, pruritus, skin irritation, sweating; <i>Musculoskeletal</i>: Arthralgia; <i>Nervous System/Psychiatric</i>: An acute reversible syndrome characterized by disorientation for time and place, decreased performance on neuropsychometrics, diminished concentration, emotional lability, local weakness, reversible mental depression progressing to catatonia, slightly clouded sensorium, vertigo; <i>Respiratory</i>: Bronchial obstruction, rales; <i>Urogenital</i>: Urination difficulties.</p>		
---	--	--



הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן (מעודכן 3102.50)

תאריך 23/06/2013

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Combigan 137 56 31401 00

שם בעל הרישום Allergan Israel Ltd.

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
התוויות	להורדת לחץ תוך עיני בגלאוקומה פתוחת זווית או ביתר לחץ בעין.	קומביגן משמש להפחתת לחץ תוך עיני גבוה בחולים עם גלאוקומה פתוחת זווית או ביתר לחץ בעין. התרופה מכילה שני חומרים פעילים: ברימונידין, אשר שייך לקבוצת תרופות הנקראת אגוניסטים לרצפטור אלפא-אדרנרגי, וטימולול אשר שייך לקבוצת תרופות הנקראת חוסמי בטא. שני חומרים פעילים אלו מפחיתים לחץ תוך עיני.
מתי אין להשתמש בתכשיר?	<p><u>מתי אין להשתמש בתכשיר?</u></p> <p>אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון שליש ראשון/אחרון ומניקה.</p> <p>אל תשתמשי בתרופה זו בתינוקות מתחת לגיל 4 שבועות.</p> <p>אין ליטול תרופה זו אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מאסטמה, מחלת ריאות חסימתית כרונית, אי ספיקת לב קשה או הפרעות קצב לב מסוג של ברדיקרדיה או חסם הולכתי מדרגה II, III או אם הינך מטופל/ת בזמנית עם תרופות נגד דיכאון מסוג MAOI.</p> <p>אין להשתמש בתרופה זו כטיפול בלעדי בגלאוקומה סגורת זווית.</p>	<p>אין להשתמש בתרופה:</p> <ul style="list-style-type: none"> אם הנך סובל או סבלת בעבר מאסטמה (גנחת הסימפונות), מחלת ריאות חסימתית כרונית. אם הנך סובל מאי ספיקת לב גלויה, סינוס ברדיקרדיה, חסם פרודור-חדר מדרגה שנייה או שלישית, הלב קרדיוגני. ביילודים ובתינוקות מתחת לגיל שנתיים
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:	<p><u>אך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?</u></p> <p>השימוש בתרופה זו עלול לפגום בערנות ולגרום לטשטוש בראיה ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות ובכל פעילות המחייבת עירנות וחדות ראייה.</p> <p><u>אזהרות:</u></p> <p>השימוש בתרופה זו עלול לגרום לטשטוש בראיה.</p> <p>בתקופת טיפול בתרופה זו יש לערוך בדיקות תפקוד לחץ תוך עיני באופן רוטיני.</p> <p>אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, במיוחד לחוסמי ביטא, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p> <p>אם הינך עומד לעבור בדיקת אלרגנים יש לדווח לרופא שהינך משתמש בתרופה זו.</p>	<ul style="list-style-type: none"> קומביגן מכיל טימולול ולמרות שהוא מוכנס לתוך העין, הוא עלול להגיע אל שאר הגוף ותיכנה תופעות לוואי דומות לאלו המופיעות בנטילת חוסמי בטא סיסטמיים. זיהום נוסף יכול להיגרם על ידי טיפות עיניים מזהמות. כדי למנוע זאת, אין לאפשר לקצה הבקבוק לבוא במגע עם משטח כלשהו, כולל העין. סגור את הבקבוק מיד לאחר השימוש. קומביגן אינו מיועד לשימוש בילדים מתחת לגיל שנתיים. יש להשתמש בזהירות בילדים מעל גיל שנתיים.

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני תחילת הטיפול אם הינך בהריון או מניקה.
אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד:
מערכת הנשימה (כגון אסטמה).
הלב ו/או כלי הדם (כולל כלי דם של המוח), הכבד, הכליה/מערכת השתן, בלוטת התריס (תירואיד), סוכרת או רמות סוכר נמוכות בדם מסיבה שאינה ידועה **אם סבלת בעבר מתגובות אלרגיות** קשות. אם הינך סובל מדיכאון, תופעת Raynaud's, לחץ דם נמוך אורטוסטטי או דלקת בכלי דם בגפיים הכוללת פקקת (thromboangiitis obliterans).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני התחלת הטיפול בקומביגן, ספר לרופא אם הנך סובל כעת או סבלת בעבר מ: בעיות במערכת הנשימה כגון אסטמה או מחלת ריאות חסימתית כרונית. בעיות בלב כגון אי ספיקת לב. זרימת דם לקויה אל המוח או אל הלב סוכרת (במיוחד סוכרת בלתי מאוזנת) או היפוגליקמיה ספונטנית (רמות סוכר נמוכות בדם).
אלרגיה כלשהי או תגובה אלרגית חמורה, דיכאון, תופעת ריינו (Raynaud's phenomenon) תת לחץ דם נמוך אורטוסטטי (לחץ דם נמוך במעבר לעמידה), תרומבואנגייטיס אובליטרנס (דלקת של כלי הדם בידים ובכפות הרגליים), פעילות יתר של בלוטת התריס, מיאסתניה גרביס או תסמינים של מיאסתניה (עייפות וחולשת שרירים כרוניות)
תגובות אלרגיות (רגישות יתר) בעין דווחו בשימוש בתמיסות ברימונידין טרטראט 0.2%, כאשר חלק מהתגובות אשר דווחו היו קשורות לעלייה בלחץ התוך עיני.

תגובות בין תרופותיות:

אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה הטיפול בתרופה אחרת עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד, לגבי התרופות מהקבוצות הבאות:

תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: אלכוהול, תרופות להרגעה, לשינה, פרקינסון, אפילפסיה).

תרופות נגד דיכאון כגון MAOI או טריציקליים.
תרופות להורדת לחץ דם וללב.
קלונידין, אפינפריין
תרופות נגד אסטמה.
טיפות עיניים אחרות.

במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- תרופות לטיפול בלחץ דם גבוה
- תרופות לטיפול בבעיות לב
- תרופות אחרות מסוג חוסמי בטא, לשימוש מקומי או סיסטמי
- בולמי סידן
- תרופות המשפיעות על כמות הקטכולאמינים בגוף, לדוגמא רסרפין
- משככי כאבים**
- תרופות לשינה או לחרדה
- קווינידין, SSRIs (מעכבים סלקטיביים של ספיגה חוזרת של סרוטונין) או תרופות אחרות אשר יכולות לחסום את האנזים CYP2D6
- תרופות לטיפול בדיכאון מקבוצת הטריציקליים
- מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAO)

אם הנך עומד לקבל תרופה להרדמה, עליך לספר לרופא או לרופא השיניים שהנך נוטל קומביגן.
עליך לדווח לרופא אם הנך שותה אלכוהול.

הריון והנקה:

יש להיוועץ ברופא לפני השימוש בתרופה זו. ניתן להשתמש בקומביגן במהלך ההריון רק במידה והתועלת האפשרית לאם מצדיקה את הסיכון האפשרי לעובר.
נמצא כי טימולול נוכח בחלב אם לאחר מתן מקומי בעיניים. עקב האפשרות לתופעות לוואי חמורות בתינוקות יונקים, צריכה להתקבל החלטה האם להפסיק את ההנקה או להפסיק ליטול את התרופה, זאת תוך התחשבות בחשיבות התרופה עבור האם.

<p>המינון המקובל הוא: טיפה אחת של קומביגן בעין/יים החולה/ות פעמיים ביום, בהפרש של בערך 12 שעות.</p> <p>תרופה זו אינה מיועדת לשימוש לבילדים ולמתבגרים מתחת לגיל שנתיים.</p>		<p>כיצד תשתמש בתרופה:</p>
<p>תוספות: תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות:</p> <ul style="list-style-type: none"> • הפרשה מהעין • נפיחות של השכבה השקופה אשר מכסה את פני שטח העין • שריטה או חתך על פני שטח העין <p>תופעות לוואי לברימונידין:</p> <ul style="list-style-type: none"> • דלקת סימפונות (ברונכיטיס) • קטרקט • דימום בתוך העין • תסמינים דמויי שפעת • הפרעות בעיכול • רמות גבוהות של כולסטרול בדם • זיהומים (בעיקר הצטננויות וזיהומים בדרכי הנשימה) • שעורה • זיהום בעפעף • גרון כואב • אף מגרד, נוזל או סתום • דלקת בסינוסים • הפרעות בראייה • הבזקים או נקודות לפני העיניים <p>תופעות לוואי לטימולול:</p> <ul style="list-style-type: none"> • דום לב • אי ספיקת לב • זרימת דם לא מספקת למוח • שבץ • כאב, אי נוחות או עייפות ברגליים • אצירת נוזלים • חסם במערכת ההולכה של הלב • החמרה בתעוקת לב • אנורקסיה • זאבת אדמנתית מערכתית • עלייה בסימנים ובתסמינים של מיאסתניה • גרביס (חולשת שרירים) 		<p>תופעות לוואי:</p>

- בלבול

- הזיות

- חרדה

- אי התמצאות במרחב

- עצבנות

- פריחה דמויית פסוריאזיס או החמרה של

פסוריאזיס (ספחת)

- תגובות אלרגיות הכוללות תגובות

אנאפילקטיות, נפיחות של העור, סרפדת

ופריחה כללית או מקומית

- עווית סימפונות (בעיקר בחולים עם מחלה

קיימת של עווית סימפונות)

- אף סתום

- כשל נשימתי

- תסמינים מוסווים של רמות נמוכות של

סוכר בדם (היפוגליקמיה) בחולי סוכרת

- ראייה כפולה

- סיבוכים לאחר ניתוח להפחתת הלחץ בעין

- נפיחות של הרשתית בתוך העין המובילה

להרעה בראייה

- ירידה ברגישות בתוך העין

- הצטלקות פני שטח העין

- צניחת עפעף

- הרעה בראייה

- אין אונות

- מחלת פיירוני (Peyronie's disease)

- חסימה בצינורות המובילים שתן מהכליה

לשלפוחית השתן

תופעות הלוואי הבאות זוהו במהלך שימוש לאחר שיוק של תמיסת טיפות עיניים ברימונידין טרטרט, תמיסת טיפות עיניים טימולול, או שילוב של שתיהן, בטיפולים קליניים:

- אדמומיות ודלקת של הלחיים או המצח

- דלקת של הקשתית (החלק הצבעוני בעין)

- אישונים קטנים

- קצב לב מהיר

- בתינוקות שקיבלו תמיסות ברימונידין

טרטרט, דווחו תופעות הלוואי הבאות:

הפסקות בנשימה, קצב לב איטי, תרדמת,

לחץ דם נמוך, טמפרטורת גוף נמוכה,

ירידה בטונוס השרירים, נמנום לא רגיל,

עור חיוור וקצב נשימה איטי.

תופעות הלואי הנוספות הבאות נצפו במתן דרך
הפה של טימולול מלאט או במתן דרך הפה של
חוסמי בטא אחרים, וניתן להתייחס אליהן כתופעות
לואי אפשריות במתן טיפות עיניים המכילות טימולול:

- חום המלווה בגרון כואב
- עווית זמנית של מיתרי הקול הגורמת לקשיים בנשימה
- ירידה בסבילות לפעילות גופנית
- כאב בגפיים
- איבוד משקל
- התרחבות כלי דם עקב הרפייה של שרירים בדופנות כלי הדם
- ירידה בזרימת הדם דרך העורקים
- כאב בטן
- כבד מוגדל
- נזק במעי הנגרם על ידי אספקת דם לקויה
- הקאה
- ספירה נמוכה של תאי דם לבנים
- שינוי צבע העור לסגלגל
- רמות סוכר בדם גבוהות מידי או נמוכות מידי
- עלייה בפיגמנטציה של העור
- גירוי בעור
- הזעה
- פרקים כואבים
- אי התמצאות במרחב
- ירידה בריכוז
- שינויים תכופים או עזים במצב הרוח
- חולשה מקומית
- בלבול
- סחרור (ורטיגו)
- חסימה במעברי האוויר
- קול פצפון בזמן נשימה
- קשיים בהטלת שתן

.....