

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COMBIGAN

2 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje:

2 mg brimonidínium-tartarátu, čo zodpovedá 1,3 mg brimonidínu

5 mg timololu, čo zodpovedá 6,8 mg timolólium-hydrogenmaleátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

benzalkónium-chlorid 0,05 mg/ml

fosforečnanové pufré 10,58 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry, zelenožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou, ktorí nedostatočne odpovedajú na terapiu topickými betablokátormi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka u dospelých (vrátane starších pacientov)

Odporúčaná dávka je 1 kvapka COMBIGANU do postihnutého oka (očí) dvakrát denne, s časovým odstupom približne 12 hodín.

Pediatrická populácia

COMBIGAN je kontraindikovaný u novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky) (pozri časť 4.3 Kontraindikácie, časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, časť 4.8 Nežiaduce účinky a časť 4.9 Predávkovanie).

Bezpečnosť a účinnosť COMBIGANU u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 17 rokov) neboli doteraz stanovené, a preto sa neodporúča použitie u detí a dospievajúcich (pozri tiež časti 4.4, 4.8 a 4.9).

Použitie u renálnej a hepatálnej insuficiencie

COMBIGAN nebol skúšaný u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou. Preto je pri liečbe týchto pacientov potrebná zvýšená opatrnosť.

Spôsob podávania

Ako u všetkých očných kvapiek, je k zníženiu možnej systémovej absorpcie odporúčané, aby bol slzný vak stlačený vo vnútornom očnom kútiku alebo aby boli oči zatvorené po dobu dvoch minút. To sa má uskutočniť okamžite po kvapnutí každej kvapky. Toto opatrenie vedie k zníženiu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu miestneho účinku liečiva.

Aby nedošlo ku kontaminácii očí alebo očných kvapiek, je nutné zabrániť kontaktu kvapacieho hrotu s okolím.

Ak pacient používa aj iný očný liek, má sa použiť najmenej s odstupom 5 minút po aplikácii COMBIGANU.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane *astma bronchiale* alebo *astma bronchiale* v anamnéze, závažné formy chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.
- Sínusová bradykardia, sick sínus syndróm, sinoatriálna blokáda, druhý alebo tretí stupeň átrioventikulárneho bloku, ktorý nie je kontrolovaný pacemakerom, srdcové zlyhanie, kardiogénny šok.
- Použitie u novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky) (pozri časť 4.8).
- Pacienti liečení inhibítormi monoaminoxidázy.
- Pacienti liečení antidepresívami, ktoré ovplyvňujú noradrenergný prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

Deti vo veku 2 rokov a viac, najmä tie vo veku 2-7 rokov a/alebo hmotnosťou ≤ 20 kg, sa majú liečiť s opatrnosťou a dôkladne monitorovať kvôli vysokému výskytu a závažnosti ospalosti. Bezpečnosť a účinnosť COMBIGANU u detí a dospievajúcich (2 až 17 rokov veku) neboli doteraz stanovené (pozri časti 4.2 a 4.8).

Poruchy oka

U niektorých pacientov sa v klinických štúdiách pri liečbe COMBIGANOM vyskytli očné reakcie alergického typu (alergická konjunktivitída a blefaritída). Alergická konjunktivitída bola pozorovaná u 5,2 % pacientov. Typický začiatok bol medzi 3. a 9. mesiacom a tieto problémy mali za následok prerušenie liečby u 3,1 % pacientov. Alergická blefaritída bola hlásená zriedkavo (<1 %). Pokiaľ sú pozorované tieto alergické reakcie, má byť liečba COMBIGANOM prerušená.

Po podaní 0,2 % očného roztoku brimonidínium-tartarátu bola hlásená oneskorená precitlivosť oka, v niektorých prípadoch spojená so zvýšením VOT.

COMBIGAN nebol študovaný u pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom.

Systémové účinky

Podobne ako iné lokálne aplikované očné lieky, môže byť COMBIGAN systémovo absorbovaný. Nebolo pozorované zvýšenie systémovej absorpcie jednotlivých liečiv. Kvôli prítomnosti beta-adrenergnej zložky, timololu, sa môžu vyskytnúť podobné nežiaduce účinky v oblasti kardiovaskulárneho a pľúcneho systému ako pri systémovej liečbe betablokátormi. Výskyt

systémových účinkov v súvislosti s lokálnym očným podaním je nižší ako u systémového podania. Opatrenie k zníženiu systémových absorpcie, pozri časť 4.2.

Srdcové poruchy

Po podaní timololu boli zriedkavo hlásené srdcové reakcie vrátane úmrtia súvisiaceho so srdcovým zlyhaním. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (napr. koronárne ochorenie srdca, Prinzmetalová angína a srdcové zlyhanie) a hypotenznou liečbou betablokátormi, má byť kriticky posúdená a zvážená možnosť liečby inými účinnými látkami. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením je potrebné sledovať príznaky zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich účinkov.

Vzhľadom k negatívnemu účinku na prevodný čas, sa betablokátory majú podávať s opatrnosťou pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa.

Ak je podobne ako pri systémovej liečbe betablokátormi nutné prerušenie liečby u pacientov s koronárnym ochorením srdca, liečba má byť vysadená postupne, aby nedošlo k poruchám srdcového rytmu, infarktu myokardu alebo náhlemu úmrtiu.

Cievne poruchy

Pacienti so závažnými periférnymi poruchami / chorobami obehu (napr. závažné formy ochorenia Raynaudovým ochorením alebo Raynaudovým syndrómom) majú byť liečení s opatrnosťou.

Respiračné poruchy

U pacientov s astmou boli po podaní niektorých očných betablokátorov hlásené respiračné nežiaduce účinky, vrátane úmrtia v dôsledku bronchospazmu. U pacientov s miernou / stredne závažnou formou chronického poškodenia obštrukčnej choroby pľúc (COPD) má byť COMBIGAN používaný s opatrnosťou a len v prípade, že potenciálny prínos liečby prevyšuje jej možné riziká.

Hypoglykémia/diabetes

Pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s nestabilným diabetes sa majú podávať betablokátory s opatrnosťou, pretože môžu zakryť príznaky a symptómy akútnej hypoglykémie.

Hypertyroidizmus

Betablokátory môžu tiež zakryť príznaky hypertyroidizmu.

COMBIGAN musí byť používaný s opatrnosťou u pacientov s metabolickou acidózou a neliečeným feochromocytómom.

Poruchy rohovky

Očné betablokátory môžu vyvolať vysušovanie očí. Pacienti s korneálnou poruchou sa majú liečiť s opatrnosťou.

Ďalšie betablokátory

Vplyv na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokád môžu byť zosilnené v prípade, že sa timolol podá pacientom, ktorí už užívajú systémové betablokátory. Klinická odpoveď u týchto pacientov má byť dôkladne sledovaná. Používanie dvoch topických beta-adrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Pacienti s atopiou v anamnéze alebo ťažkou formou anafylaktickej reakcie na rôzne alergény v anamnéze, ktorým boli podané betablokátory, môžu byť zvýšene reaktívni pri opakovanom vystavení pôsobenia týchto alergénov a nemusia reagovať na bežnú dávku adrenalínu, použitú pri liečbe anafylaktickej reakcie.

Odchlípenie chorioidei

Bolo hlásené odchlípenie chorioidei pri súčasnom podaní liekov potláčajúcich tvorbu komorovej tekutiny (napr. timolol, acetazolamid) po filtračnom zákroku.

Chirurgická anestézia

Očné betablokátory môžu blokovat' systémový účinok beta-agonistov napr. adrenalínu. Anestéziológ musí byť preto informovaný o tom, že pacient používa timolol.

Benzalkónium-chlorid

Konzervačná látka obsiahnutá v COMBIGANE, benzalkónium-chlorid, môže spôsobovat' podráždenie očí, príznaky suchých očí a pri dlhodobom používaní môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Pred aplikáciou lieku je potrebné vybrať kontaktné šošovky a počkat' najmenej 15 minút, kým môžu byť opäť nasadené. Je známe, že benzalkónium-chlorid zafarbuje mäkké kontaktné šošovky. Je potrebné vyhnúť sa kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami.

COMBIGAN sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

Fosforečnanové pufre

COMBIGAN obsahuje fosforečnanové pufre, ktoré môžu vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť zakalené škrvny na rohovke kvôli hromadeniu vápnika počas liečby.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne interaktívne štúdie s fixnou kombináciou brimonidín timolol. Aj keď neboli u COMBIGANU vykonávané štúdie na liekové interakcie, má sa vziať do úvahy možnosť adície alebo potenciácie účinku látok, ktoré majú tlmivý vplyv na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedatíva alebo anestetiká).

Existuje možnosť prídavných vedľajších účinkov, ako je hypotenzia a/alebo bradykardia, ak je očný roztok betablokátorov podávaný súbežne s perorálne podávanými blokátormi kalciového kanálu, beta- adrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), parasymptomimetikami alebo guanetidínom. Tiež, po aplikácii brimonidínu sú veľmi zriedkavo (< 1 z 10 000) hlásené prípady hypotenzie. Je preto odporúčaná opatrnosť pri súčasnom podaní COMBIGANU a systémových antihypertenzív.

Príležitostne bola hlásená mydriáza v dôsledku súčasného podávania očných betablokátorov a adrenalínu (epinefrínu). Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický efekt antidiabetík. Betablokátory môžu zakrývať príznaky a symptómy hypoglykémie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Ak dôjde pri súčasnej liečbe betablokátormi k náhlemu vysadeniu klonidínu, môže byť zosilnená hypertenzívna reakcia.

Zosilnený účinok systémových betablokátorov (napr. zníženie tepovej frekvencie, depresie) bol hlásený pri kombinovanej liečbe s CYP2D6 inhibítormi (napr. chinidínom, fluoxetínom, paroxetínom) a timololom.

Súčasné použitie betablokátorov a anestetík môže zmierniť kompenzačnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (viď časť 4.4), a preto musí byť anestéziológ informovaný o tom, že pacient používa COMBIGAN.

Opatrnosti je potrebná, pokiaľ je COMBIGAN používaný súčasne s jódovými kontrastnými látkami alebo s intravenózne podávaným lidokaínom.

Cimetidín, hydralazín a alkohol môžu zvyšovat' plazmatické koncentrácie timololu.

Neexistujú žiadne údaje o hladine cirkulujúcich katecholamínov po podaní COMBIGANU. Napriek tomu sa však odporúča opatrnosť u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a spätné vychytávanie cirkulujúcich amínov, napr. chlórpromazín, metylfenidát, rezerpín.

Odporúča sa tiež opatrnosť pri zahájení (alebo zmene dávky) súbežnej liečby systémovým liekom (bez ohľadu na liekovú formu), ktorý môže interagovať s alfa-adrenergými agonistami alebo zasahovať do ich účinku, napr. agonisti alebo antagonisty adrenergých receptorov (napr. izoprenalín, prazosín).

Napriek tomu, že neboli u COMBIGANU vykonané zvláštne štúdie na liekové interakcie, má sa vziať do úvahy teoretická možnosť ďalšieho zníženia vnútroočného tlaku pri súbežnej liečbe prostamidmi, prostaglandínmi, inhibítormi karboanhydrázy a pilokarpínom.

Brimonidín je kontraindikovaný u pacientov liečených inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) a pacientov používajúcich antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenagický prenos (napr. tricyklické antidepresíva a miaserín), (pozri časť 4.3). Pacienti, ktorí boli podrobení liečbe inhibítormi monoaminoxidázy majú 14 dní po prerušení liečby počkať, než u nich bude zahájená liečba COMBIGANOM.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fixnej kombinácie brimonidín timolol u gravidných žien. COMBIGAN nemá byť používaný počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne potrebné. Opatrenie k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Brimonidínium-tartarát

Neexistujú žiadne dostupné údaje o používaní brimonidínium-tartarátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Timolol

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri dávkach výrazne vyšších ako sú predpokladané dávky pri použití v klinickej praxi (pozri 5.3).

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale ukázali na riziko retardácie intrauterinného rastu a to, pokiaľ sú betablokátory podávané perorálne. Navyše boli príznaky a symptómy betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) pozorované u novorodencov, ak boli matke podávané betablokátory až do doby pôrodu. Pokiaľ je COMBIGAN podávaný v tehotenstve až do doby pôrodu, novorodenci sa majú prvé dni po narodení dôkladne monitorovať.

Dojčenie

Brimonidínium-tartarát

Brimonidínium-tartarát sa vylučuje do mlieka potkanov v období laktácie, ale nie je známe, či sa vylučuje do materského mlieka.

Timolol

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Avšak, pri terapeutických dávkach timololu v očnom roztoku je nepravdepodobné, že by bolo v materskom mlieku prítomné také množstvo, aby

vyvolalo klinické symptómy systémovej betablokády u dojčiat. Opatrenie k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2

COMBIGAN sa preto nemá používať u dojčiacich žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

COMBIGAN má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

COMBIGAN môže prechodne spôsobovať rozmazané videnie, zrakové poruchy, únavu a/alebo ospalosť, ktorá môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacient má pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov počkať, pokiaľ tieto symptómy nezmiznú.

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe klinických údajov zhromažďovaných 12 mesiacov bol hlásený ako najčastejší nežiaduci účinok hyperémia spojoviek (približne 15 % pacientov), ďalej pocit pálenia očí (približne 11 % pacientov). Väčšina týchto prípadov bola stredne závažná a viedla k prerušeniu len u 3,4 % respektíve 0,5 % pacientov.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas klinických štúdií s COMBIGANOM:

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila táto terminológia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Menej časté ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$);

Zriedkavé ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$);

Veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$),

Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy oka

Veľmi časté: hyperémia spojoviek, pocity pálenia

Časté: pocit bodania v očiach, alergická konjunktivitída, erózia rohovky, superficiálna bodkovaná keratitída, svrbenie očí, konjunktiválne folikuly, zrakové poruchy, blefaritída, epiphora, suchosť očí, výtok z očí, bolesť oka, podráždenie očí, pocit cudzieho telesa

Menej časté: zhoršenie zrakovej ostrosti, edém spojovky, folikulárna konjunktivitída, alergická blefaritída, konjunktivitída, zákaly v sklovci, astenopia, fotofóbia, papilárna hypertrofia, bolesť viečok, zblednutie spojovky, edém rohovky, rohovkové infiltráty, ablácia zadnosklovцovej membrány

Psychické poruchy

Časté: depresie

Poruchy nervového systému

Časté: somnolencia, bolesť hlavy

Menej časté : závraty, synkopa

Poruchy srdca a srdцovej činnosti

Menej časté: kongestívne srdcové zlyhanie, palpitácie

Poruchy ciev

Časté: hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: rinitída, suchosť nosovej sliznice

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: sucho v ústach

Menej časté: neobvyklé chute, nauzea, hnačka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: edém viečok, svrbenie viečok, erytém viečok

Menej časté: kontaktná alergická dermatitída

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zaznamenané potom, čo bol COMBIGAN uvedený na trh:

Poruchy oka:

Neznáme: rozmazané videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Neznáme: arytmia, bradykardia, tachykardia

Poruchy ciev

Neznáme: hypotenzia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: erytém tváre

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované u jednej zo zložiek lieku a môžu sa prípadne vyskytnúť aj po podaní COMBIGANU:

Brimonidín

Poruchy oka: iritída, iridocyklitída (predná uveitída), mióza

Psychické poruchy: insomnia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: symptómy horných dýchacích ciest, dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu: gastrointestinálne symptómy

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: systémové alergické reakcie

Poruchy kože a podkožného tkaniva: kožné reakcie vrátane erytému, opuchu tváre, svrbenia, vyrážky a vazodilatácie

U novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky), ktorým bol podávaný brimonidín ako súčasť liečby kongenitálneho glaukómu, boli hlásené príznaky predávkovania brimonidínom, ako strata vedomia,

letargia, ospalosť, hypotenzia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, cyanóza, bledosť, útlm dychu, depresia a apnoe (pozri časť 4.3).

Deti vo veku 2 rokov a vyššie, najmä tie vo veku 2-7 rokov a/alebo hmotnosťou ≤ 20 kg, majú byť liečené s opatrnosťou a dôkladne monitorované kvôli vysokému a závažnému výskytu ospalosti (pozri časť 4.4).

Timolol

Rovnako ako ostatné lokálne podávané oftalmologiká, COMBIGAN (brimonidínium-tartarát/timolol) sa vstrebáva do systémového obehu. Absorpcia timololu môže spôsobiť nežiaduce účinky podobné ako pri systémových betablokátoroch.

Výskyt systémových nežiaducich reakcií po očnom podaní je nižšia ako pri systémovom podaní. Opatrne k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u očných betablokátorov sa môžu pravdepodobne objaviť aj u COMBIGANU, sú uvedené nižšie:

Poruchy imunitného systému: systémové alergické reakcie vrátane angioedému, žihlavky, lokálnej a celkovej vyrážky, svrbenia, anafylaktickej reakcie

Poruchy metabolizmu: hypoglykémia

Psychické poruchy: insomnie, nočné mory, strata pamäti, halucinácie

Poruchy nervového systému: cerebrovaskulárna príhoda, mozgová ischémia, zhoršenie príznakov a symptómov *myastenia gravis*, parestézia

Poruchy oka: keratitída, odchlípenie chorioidey po filtračnej operácii (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), znížená citlivosť rohovky, erózia rohovky, ptóza, diplopia

Poruchy srdca: bolesť na hrudníku, opuchy, atrioventrikulárny blok, zástava srdca, srdcové zlyhanie

Poruchy ciev: Raynaudsov syndróm, studené ruky a nohy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s preexistujúcou bronchospastickou poruchou), dyspnoe, kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu: dyspepsia, bolesť brucha, zvracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva: alopecia, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy, kožná vyrážka

Poruchy kostrovej, svalovej sústavy a spojivového tkaniva: myalgia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov: sexuálne dysfunkcia, znížené libido

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: únava

Nežiaduce reakcie hlásené u očných roztokových kvapiek obsahujúcich fosfáty:

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s použitím očných roztokových kvapiek obsahujúcich fosfáty u niektorých pacientov so signifikantným poškodením rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Zriedkavo hlásené prípady predávkovania COMBIGANOM nemali u ľudí nežiaduce následky. Liečba predávkovania zahŕňa podpornú a symptomatickú liečbu; dýchacie cesty pacienta majú zostať voľné.

Brimonidín

Oftalmologické predávkovanie (dospelí):

V prípadoch, ktoré boli prijaté, boli spravidla príhody už uvedené v zozname nežiaducich účinkov.

Systémové predávkovanie vyplývajúce z náhodného požitia (dospelí):

Existujú len obmedzené údaje o predávkovaní brimonidínom u dospelých. Jediný hlásený nežiaduci účinok je hypotenzia. Bolo hlásené, že hypotenzná epizóda bola nasledovaná hypertenziou. Pri perorálnom predávkovaní inými alfa-2-agonistami boli zaznamenané symptómy ako hypotenzia, asténia, zvracanie, letargia, sedácia, bradykardia, arytmia, mióza, apnoe, hypotónia, hypotermia, útlm dychu a krče.

Pediatrická populácia

Po náhodnom požití očné roztoku s obsahom brimonidínu deťmi boli zverejnené alebo hlásené spoločnosti Allergan závažné nežiaduce účinky. Príznakmi boli CNS depresia, dočasná kóma alebo nízky stupeň vedomia, letargia, somnolencia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, bledosť, respiračná depresia a apnoe a pokiaľ boli indikované, vyžadovali intenzívnu starostlivosť s intubáciou. U všetkých pacientov bolo hlásené plné zotavenie obvykle v priebehu 6-24 hodín.

Timolol

Symptómy systémového predávkovania timololom zahŕňajú: bradykardiu, hypotenziu, bronchospazmu, bolesti hlavy, závraty a zástavu srdca. Štúdie pacientov ukázali, že timolol nebol urýchlene dialyzovaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká – antiglaukomatiká a miotiká - betablokátoary – timolol, kombinácie; ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

COMBIGAN sa skladá z dvoch liečiv: brimonidínium-tartarátu a timolólium-hydrogenmaleátu. Tieto dve látky znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) doplnujúcim sa mechanizmom účinku.

Kombinovaný účinok vedie k väčšej redukcii vnútroočného tlaku v porovnaní s účinkom každého liečiva podávaného zvlášť. Nástup účinku COMBIGANU je rýchly.

Brimonidínium-tartarát je agonista alfa-2 adrenergných receptorov, ktorý je tisíckrát viac selektívny voči alfa-2 adrenoreceptorom ako voči alfa-1 adrenoreceptorom. Táto selektivita vedie k absencii mydriázy a vazokonstrikcie v mikrocievkach súvisiacich s ľudským retinálnym xenoimplantátom.

Brimonidínium-tartarát zrejme znižuje VOT zvýšením uveosklerálneho odtoku a znížením tvorby komorovej tekutiny.

Timolol je β_1 a β_2 neselektívny adrenergny blokátor adrenergnych receptorov, ktorý nemá významnú vnútornú sympatomimetickú, priamu myokardickú depresívnu ani lokálne anestetickú aktivitu. Timolol znižuje VOT znížením tvorby komorovej tekutiny. Presný mechanizmus účinku nie je presne objasnený, ale pravdepodobne ide o inhibíciu zvýšenej cyklickej AMP syntézy, spôsobenej endogénnou beta-adrenergnou stimuláciou.

Klinické účinky

V troch kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách COMBIGAN (dvakrát denne) vyvolal klinicky významne prídavné zníženie strednej hodnoty denného VOT v porovnaní s timololom (dvakrát denne) a brimonidínom (dvakrát alebo trikrát denne) podávaných v monoterapii.

V štúdiu u pacientov s nedostatočne kontrolovaným VOT po minimálne 3 týždne trvajúcej monoterapii bolo pozorované ďalšie zníženie hodnôt strednej hodnoty denného VOT o 4,5, 3,3 a 3,5 mmHg počas 3 mesiacov liečby COMBIGANOM (dvakrát denne), respektíve timololom (dvakrát denne) a brimonidínom (dvakrát denne). V tejto štúdiu malo byť významné zníženie vnútroočného tlaku demonštrované len na porovnanie COMBIGANU s brimonidínom, nie s timololom, napriek tomu bol pozorovaný pozitívny trend vo všetkých ďalších prípadoch. Zhromažďované údaje z dvoch ďalších štúdií preukázali štatistickú prevahu COMBIGANU nad timololom.

Efekt zníženia VOT u COMBIGANU bol podobný ako u kombinovanej liečby brimonidínom a timololom (oba dvakrát denne).

Účinok COMBIGANU na zníženie VOT sa potvrdil v dvojito zaslepených štúdiách trvajúcich 12 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

COMBIGAN

Plazmatické koncentrácie brimonidínu a timololu boli zistené na základe skríženej štúdie porovnávajúcej liečbu v monoterapii s liečbou COMBIGANOM u zdravých jedincov. Neboli zistené štatisticky významné rozdiely hodnôt AUC pre brimonidín a timolol v monoterapii a kombinácii v COMBIGANE. Stredné plazmatické C_{max} hodnoty pre brimonidín a timolol boli po dávke COMBIGANU 0,0327 respektíve 0,406 ng/ml.

Brimonidín

Po podaní 0,2 % očných roztokových kvapiek u ľudí sú plazmatické koncentrácie brimonidínu nízke. Brimonidín nie je v značnej miere metabolizovaný v ľudskom oku a väzba na plazmatické bielkoviny je približne 29 %. Priemerný polčas v systémovom obehovom u ľudí bol po topickej dávke približne 3 hodiny.

Po perorálnom podaní u ľudí je brimonidín dobre absorbovaný a rýchlo eliminovaný. Podstatná časť dávky (asi 74 %) sa vylučuje močom vo forme metabolitov počas 5 dní, v moči nebolo zistené žiadne nezmenené liečivo. *In vitro* štúdie používajúce zvieraciu a ľudskú pečeň ukazujú, že metabolizmus je sprostredkovaný hlavne aldehydoxidázou a cytochrómom P450. Systémová eliminácia je zrejme primárne sprostredkovaná hepatálnym metabolizmom.

Brimonidín sa značne a reverzibilne viaže na melanín v očných tkanivách bez nejakých neobvyklých účinkov. Pri absencii melanínu nedochádza ku kumulácii. Brimonidín nie je vo väčšom rozsahu metabolizovaný v oku.

Timolol

Po podaní 0,5 % očných roztokových kvapiek pacientom, ktorí podstúpili operáciu šedého zákalu, bol vrchol plazmatických koncentrácií v komorovej tekutine 898 ng/ml dosiahnutý 1 hodinu po podaní. Časť dávky bola systémovo absorbovaná a najviac metabolizovaná v pečeni. Polčas rozpadu timololu v plazme je asi 7 hodín. Timolol je čiastočne metabolizovaný pečeňou a vylučovaný so svojimi metabolitmi obličkami. Timolol nie je v značnej miere viazaný na plazmatické proteíny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný aj systémový bezpečnostný profil jednotlivých komponentov je dobre známy. Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Ďalšie štúdie na opakovanú očnú toxicitu COMBIGANU preukázali, že neexistuje žiadne iné riziko pre človeka.

Brimonidín

Brimonidínium-tartarát nemal u zvierat žiadne teratogénne účinky, ale spôsobil potraty u zajacov a zníženie postnatálneho rastu u laboratórnych potkanov pri systémovej expozícii približne 37-krát a 134-krát vyššej ako sa vyskytuje u ľudí.

Timolol

V štúdiách na zvieratách bolo preukázané, že betablokátory spôsobujú zníženie umbilikálneho prietoku krvi, zníženie fetálneho rastu, oneskorenú osifikáciu a zvýšenie fetálneho a postnatálneho úmrtia, nepôsobí však teratogénne. Embryotoxicita u zajacov a fetotoxicita (oneskorená osifikácia) u laboratórnych potkanov sa prejavila pri vysokých materských dávkach timololu. Štúdie na teratogenitu u myší, laboratórnych potkanov a zajacov pri perorálnych dávkach timololu 4 200-krát vyšších ako je denná dávka COMBIGANU pre človeka preukázali, že sa nevyskytli žiadne fetálne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
kyselina chlorovodíková alebo hydroxid sodný na úpravu pH
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov.

Po prvom otvorení spotrebujte počas 28 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte fľašu vo vonkajšom obale (škatuľke) na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela LDPE fľaša so skrutkovacím uzáverom z polystyrénu. Každá fľaša obsahuje 5 ml.

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia: škatuľka obsahujúca 1 alebo 3 fľaše s obsahom 5 ml.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie s.r.o.
Karadžičova 10
821 08 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0131/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. marca 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022