

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COMBIGAN

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden 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:

Obsahuje benzalkónium-chlorid 0,05 mg/ml

Obsahuje fosforečnanové pufre 10,58 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné 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 lokálnymi betablokátormi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka u dospelých (vrátane starších pacientov)

Odporúčaná dávka je 1 kvapka COMBIGANU do postihnutého oka (oči) 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 stanovené, a preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča (pozri tiež časti 4.4, 4.8 a 4.9).

Použitie pri poruche funkcie obličiek a pečene

COMBIGAN sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Preto je pri liečbe týchto pacientov potrebná opatrnosť.

Spôsob podávania

Ako u akýchkoľvek očných kvapiek, sa na zníženie novej systémovej absorpcie odporúča, aby bol slzný vak stlačený vo vnútornom očnom kútiku alebo aby boli oči zatvorené po dobu dvoch minút. Tento postup sa má vykonať okamžite po kvapnutí každej kvapky. To môže mať za následok zníženie systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu lokálneho účinku liečiva.

Aby sa zabránilo kontaminácii očí alebo očných kvapiek, nedovoľte, aby sa špička kvapkadla dostala do kontaktu s akýmkoľvek povrchom.

Ak sa má použiť viac ako jeden lokálny očný liek, má sa použiť najmenej s odstupom 5 minút po aplikácii COMBIGANU.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, závažné formy chronickej obštrukčnej choroby pľúc.
- Sínusová bradykardia, sick sínus syndróm, sinoatriálna blokáda, druhý alebo tretí stupeň átrioventikulárneho bloku, ktorý nie je kontrolovaný kardiostimulátorom, 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 a viac rokov, najmä tie vo veku 2 až 7 rokov a/alebo hmotnosťou ≤ 20 kg, sa majú liečiť s opatnosťou a dôkladne monitorovať kvôli vysokému výskytu a závažnosti somnolencie. Bezpečnosť a účinnosť COMBIGANU u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 17 rokov) 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. Nástup bol zvyčajne medzi 3. a 9. mesiacom čo viedlo k celkovej miere prerušenia liečby u 3,1 % pacientov. Alergická blefaritída bola hlásená zriedkavo (<1 %). Ak sa pozorujú alergické reakcie, liečba COMBIGANOM sa má prerušiť.

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

COMBIGAN sa neskúmal u pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom.

Systémové úči

nky

Podobne ako iné lokálne podané očné lieky, aj COMBIGAN sa môže absorbovať systémovo. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie systémovej absorpcie jednotlivých liečiv. Kvôli prítomnosti beta-adrenergnej zložky, timololu, sa môžu vyskytnúť podobné nežiaduce účinky týkajúce sa kardiovaskulárneho a pľúcneho systému ako pri systémovej liečbe betablokátormi. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Na zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Poruchy srdca

Po podaní timololu boli zriedkavo hlásené srdcové reakcie vrátane úmrtia súvisiaceho so srdcovým zlyhaním. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (napr. koronárnym ochorením srdca,

Prinzmetalovou angínou a srdcovým zlyhaním) a hypotenziou sa má kriticky posúdiť liečba betablokátormi a zvážiť liečba inými liečivami. 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 bloádou prvého stupňa.

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

Poruchy ciev

COMBIGAN sa má používať s opatrnosťou u pacientov so závažnými poruchami/ ochoreniami periférneho obehu (t.j. s ťažkými formami Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu).

Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov s astmou boli po podaní niektorých očných betablokátorov hlásené respiračné reakcie, vrátane úmrtia v dôsledku bronchospazmu. U pacientov s miernou / stredne závažnou formou chronickej 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 maskovať príznaky a symptómy akútnej hypoglykémie.

Hypertyroidizmus

Betablokátory môžu tiež maskovať príznaky hypertyroidizmu.

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

Poruchy rohovky

Očné betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochorením rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

Iné betablokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej beta-blokády sa môžu zosilniť v prípade, že sa timolol podá pacientom, ktorí už užívajú systémové betablokátory. Klinická odpoveď u týchto pacientov má byť dôkladne sledovaná. Používanie dvoch lokálnych beta-adrenergých blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Pacienti s atopiou v anamnéze alebo závažnou formou anafylaktickej reakcie na rôzne alergény v anamnéze, ktorým boli podané betablokátory, môžu mať zvýšenú reakciu 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 súbežnom 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 spôsobovať 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 počkať 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

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s fixnou kombináciou brimonidín timolol. Aj keď neboli vykonávané špecifické štúdie liekových interakcií u COMBIGANU, má sa vziať do úvahy možnosť adície alebo potenciácie účinku látok, ktoré majú tlmivý vplyv na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedatíva alebo anestetiká).

Pri súbežnom podaní očných beta-blokátorov s perorálnymi blokátormi kalciových kanálov, beta-adrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), glykozidmi digitalis, parasympatomimetikami alebo guanetidínom existuje možnosť aditívnych účinkov vedúcich k hypotenzii a/alebo k znakovkej bradykardii. Po aplikácii brimonidínu boli tiež veľmi zriedkavo hlásené (<1 z 10 000) prípady hypotenzie. Preto sa pri používaní COMBIGANU so systémovými antihypertenzívami odporúča opatrnosť.

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

Ak dôjde pri súbežnej liečbe betablokátormi k náhlemu vysadeniu klonidínu, môže byť zosilnená hypertenzná reakcia.

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

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

Opatrnosť je potrebná, ak je COMBIGAN používaný súbežne s jódovými kontrastnými látkami alebo s intravenózne podávaným lidokaínom.

Cimetidín, hydralazín a alkohol môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie timololu.

Nie sú k dispozícii 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.

Opatrnosť sa odporúča pri začatí (alebo zmene dávky) súbežnej liečby systémovým liekom (bez ohľadu na liekovú formu), ktorý môže interagovať s alfa-adrenergnými agonistami alebo zasahovať do ich účinku, napr. agonisti alebo antagonisti adrenergných receptorov (napr. izoprenalín, prazosín).

Napriek tomu, že neboli u COMBIGANU vykonané špecifické štúdie liekových interakcií, má sa zväžiť teoretická možnosť aditívneho účinku na zníženie 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 noradrenergický prenos (napr. tricyklické antidepresíva a miaserín), (pozri časť 4.3). Pacienti, ktorí dostávali liečbu inhibítormi monoaminoxidázy majú po prerušení liečby počkať 14 dní, 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 tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Na zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Brimonidínium-tartarát

Nie sú k dispozícii dostatočné 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 preukázali na riziko retardácie intrauterinného rastu a to, pokiaľ sú betablokátory podávané perorálne. Naviac boli príznaky a symptómy betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) pozorované u novorodencov, ak boli matke podávané betablokátory až do doby pôrodu. Ak je COMBIGAN podávaný v tehotenstve až do doby pôrodu, novorodenci sa majú prvé dni po narodení dôkladne monitorovať.

Dojčenie

Brimonidínium-tartarát

Nie je známe, či sa brimonidín vylučuje do materského mlieka, ale vylučuje sa do mlieka dojčiacich potkanov.

Timolol

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Avšak, pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách je nepravdepodobné, že by bolo v materskom mlieku prítomné také množstvo, aby vyvolalo klinické symptómy systémovej betablokády u dojčiat. Na zníženie 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, poruchy zraku, únavu a/alebo ospalosť, ktoré môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacient má pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov počkať, kým tieto príznaky nevymiznú.

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe 12-mesačných klinických údajov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami hyperémia spojoviek (približne 15 % pacientov), ďalej pocit pálenia v oku (približne 11 % pacientov). Väčšina týchto prípadov bola stredne závažná a viedla k prerušeniu liečby len u 3,4 % respektíve 0,5 % pacientov.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené počas klinických štúdií s COMBIGANOM a po uvedení COMBIGANU na trh:

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).

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií hlásených počas klinických štúdií s COMBIGANOM a po uvedení COMBIGANU na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy oka	Veľmi časté	Hyperémia spojoviek Pocit pálenia
	Časté	Pocit bodania v očiach Alergická konjunktivitída Erózia rohovky Superficiálna bodkovaná keratitída Svrbenie oka Konjunktiválne folikuly Poruchy zraku Blefaritída Epiphora Suchosť očí Výtok z očí Bolesť očí Podráždenie očí Pocit cudzieho telesa
	Menej časté	Zhoršenie zrakovej ostrosti Edém spojovky Folikulárna konjunktivitída Alergická blefaritída Konjunktivitída Zákal v sklovci Asthenopia Fotofóbia Papilárna hypertrofia Bolesť viečok Zblednutie spojovky Edém rohovky Rohovkové infiltráty Ablácia zadnosklovцovej membrány
	Neznáme	Rozmazané videnie
Psychické poruchy	Časté	Depresia

<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Somnolencia Bolesť hlavy
	Menej časté	Závraty Synkopa
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Menej časté	Kongestívne srdcové zlyhanie Palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	Hypertenzia
	Neznáme	Hypotenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Menej časté	Rinitída Suchosť nosovej sliznice
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Suchosť v ústach
	Menej časté	Neobvyklé chute Nauzea Hnačka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Edém očných viečok Svrbenie očných viečok Erytém očných viečok
	Menej časté	Kontaktná alergická dermatitída
	Neznáme	Erytém tváre
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	Asténia

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

Tabuľka 2: Zoznam ďalších nežiaducich udalostí, ktoré sa pozorovali pri užívaní brimonidínu a ktoré sa môžu potenciálne vyskytnúť pri užívaní COMBIGANU

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy oka</i>	Iritída Iridocyklitída (predná uveitída) Mióza
<i>Psychické poruchy</i>	Insomnia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:</i>	Príznaky horných dýchacích ciest Dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastrointestinálne príznaky
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Systémové alergické reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Precitlivenosť
	Kožné reakcie vrátane erytému, opuchu tváre svrbenie a vyrážky
	Vazodilatácia

U novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky), ktorým bol podávaný brimonidín ako súčasť liečby kongenitálneho glaukómu, boli hlásené príznaky predávkovania brimonidínom, ako sú strata vedomia, letargia, ospalosť, hypotenzia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, cyanóza, bledosť, útlm dychu, depresia a apnoe (pozri časť 4.3).

Deti vo veku 2 a viac rokov, najmä tie vo veku 2 až 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 očné lieky, COMBIGAN (brimonidínium-tartarát/timolol) sa absorbuje do systémového obehu. Absorpcia timololu môže spôsobiť nežiaduce účinky podobné ako pri systémových betablokátoroch.

Výskyt systémových nežiaducich reakcií po očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Na zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Tabuľka 3: Zoznam ďalších nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali pri očných betablokátoroch a ktoré sa môžu potenciálne vyskytnúť pri užívaní COMBIGANU:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Systémové alergické reakcie vrátane angioedému, žihľavky, lokálnej a celkovej vyrážky, svrbenia, anafylaktickej reakcie
<i>Poruchy metabolizmu</i>	Hypoglykémia
<i>Psychické poruchy</i>	Insomnia Nočné mory Strata pamäti Halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Cerebrovaskulárna príhoda Mozgová ischemia Zhoršenie príznakov a symptómov <i>myastenia gravis</i> Parestézia
<i>Poruchy oka</i>	Keratitída Odchlípenie chorioidey po filtračnej operácii (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) Znížená citlivosť rohovky Erózia rohovky Ptóza Diplopia Pseudopemfigoid Refrakčné zmeny
<i>Poruchy srdca</i>	Bolesť na hrudníku Edém Atrioventrikulárny blok Zástava srdca Srdcové zlyhanie
<i>Poruchy ciev</i>	Raynaudov syndróm, studené ruky a nohy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s preexistujúcou bronchospastickou poruchou), Dyspnoe Kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Dyspepsia Bolesť brucha Zvracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Alopécia, Psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy, Kožná vyrážka
<i>Poruchy kostrovej, svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Myalgia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Sexuálna dysfunkcia Znížené libido
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava

Nežiaduce reakcie hlásené u očných roztokových kvapiek obsahujúcich fosforečnanové pufre:

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie 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

Očné predávkovanie (dospelí):

V prípadoch, ktoré boli hlásené, boli spravidla udalosti už uvedené v zozname nežiaducich účinkov.

Systémové predávkovanie spôsobené náhodným požitím (dospelí):

Existujú len obmedzené údaje o predávkovaní brimonidínom u dospelých. Jedinou hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypotenzia. Bolo hlásené, že hypotenzná epizóda bola nasledovaná hypertenziou. Pri perorálnom predávkovaní inými alfa-2-agonistami boli hlásené príznaky ako hypotenzia, asténia, zvracanie, letargia, sedácia, bradykardia, arytmia, mióza, apnoe, hypotónia, hypotermia, respiračná depresia a záchvaty.

Pediatrická populácia

Po náhodnom požití očného roztoku s obsahom brimonidínu deťmi boli zverejnené alebo hlásené závažné nežiaduce účinky. U jedincov sa vyskytli príznaky depresie CNS, 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 jedincov bolo hlásené úplné zotavenie obvykle v priebehu 6 až 24 hodín.

Timolol

Príznaky systémového predávkovania timololom zahŕňajú: bradykardiu, hypotenziu, bronchospazmu, bolesť hlavy, závraty a zástavu srdca. Štúdie u pacientov ukázali, že timolol nebol ľahko dialyzovaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká – antiglaukomatiká a miotiká - betablokátory – timolol, kombinácie; ATC kód: SO1ED51

Mechanizmus účinku

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

Predpokladá sa, že 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 priemernej 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 priemernej 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 sa v najnižšej hodnote pozoroval významný dodatočný pokles vnútroočného tlaku (IOP) iba v porovnaní s brimonidínom, ale nie s timololom, napriek tomu bol pozorovaný pozitívny trend vo všetkých časových bodoch. V súhrnných údajoch z dvoch ďalších štúdií bola preukázaná štatistická prevaha COMBIGANU nad timololom.

Okrem toho, účinok COMBIGANU na zníženie vnútroočného tlaku nebol konzistentne nižší ako účinok dosiahnutý prídavnou liečbou 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 stanovené v krížovej štúdiu 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. Priemerné plazmatické hodnoty C_{max} pre brimonidín a timolol po podaní COMBIGANU boli 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 obehu u ľudí bol po lokálnom podaní 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 s použitím živočíšnej a ľudskej pečene naznačujú, že metabolizmus je sprostredkovaný prevažne aldehydoxidázou a cytochrómom P450. Systémová eliminácia je zrejme primárne sprostredkovaná hepatálnym metabolizmom.

Brimonidín sa značne a reverzibilne viaže na melanín v očných tkanivách bez akýchkoľvek nepriaznivých 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 vo veľkej miere 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 zložiek je dobre známy. Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogenity 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 sa preukázalo, 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 teratogenity u myši, laboratórnych potkanov a zajacov pri perorálnych dávkach timololu 4 200-krát vyšších ako je denná dávka COMBIGANU u človeka nepreukázali žiadne dôkazy fetálnej malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenufosforečnanu 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

Uchovávajúť 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.

K dispozícii sú nasledovné veľkosti balenia: škatuľka obsahujúca 1 alebo 3 fľaše s objemom 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

01/2026