

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje:

2,0 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina

5,0 mg timolola, v obliki 6,8 mg timololijevega maleata

Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsebuje benzalkonijev klorid 0,05 mg/ml.

Vsebuje fosfate 10,58 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

bistra, zelenkasto - rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zmanjšanje očesnega tlaka pri bolnikih s kroničnim glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, ki se nezadostno odzivajo na lokalne antagoniste receptorjev beta.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek pri odraslih (vključno s starejšimi)

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila Combigan v obolelo oko (oči) dvakrat na dan, v razmaku približno 12 ur.

Pediatrična populacija

Zdravilo Combigan je kontraindicirano pri novorojenčkih in otrocih starih manj kot 2 leti (glejte poglavje 4.3, poglavje 4.4, poglavje 4.8 in poglavje 4.9).

Varnost in učinkovitost zdravila Combigan pri otrocih in mladostnikih starih od 2 do 17 let, nista bili dokazani in se zato ne priporoča uporaba pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 4.4, poglavje 4.8 in poglavje 4.9).

Uporaba pri ledvični in jetrni okvari

Zdravila Combigan pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic niso proučevali, zato je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost.

Način uporabe

Da zmanjšamo možnost sistemske absorpcije, je priporočljivo, tako kot pri drugih očesnih kapljicah, pritisniti na solzni mešiček v notranjem očesnem kotu (okluzija izvodila solznega kanala) ali zapreti očesne veke za 2 minuti. To naredite po vkapanju vsake kapljice. To lahko pripelje do zmanjšanja sistemskih neželenih učinkov in povečanja lokalnega delovanja.

Da se prepreči kontaminacija oči ali kapljic za oči, je treba preprečiti, da bi vrh kapalke prišel v stik s kakršno koli površino.

Če boste uporabili več kot eno lokalno zdravilo za očesne bolezni, morate različna zdravila vkapati v časovnem razmiku najmanj 5 minut.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- reaktivna bolezen dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali podatkih o bronhialni astmi v anamnezi, huda kronična obstruktivna pljučna bolezen,
- sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusnega vozla, sinoatrialni blok, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje pri bolnikih brez srčnega vzpodbujevalca, očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok,
- uporaba pri novorojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let) (glejte poglavje 4.8),
- bolniki, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaze (MAO),
- bolniki na antidepresivih, ki vplivajo na noradrenergični prenos (npr. triciklični antidepresivi in mianserin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Otroci stari 2 leti ali starejši, posebej tisti stari med 2 in 7 let in/ali težki 20 kg ali manj, morajo biti previdno obravnavani in morajo biti pod strogim nadzorom zaradi visoke pogostosti in resnosti somnolence. Varnost in učinkovitost zdravila Combigan pri otrocih in mladostnikih (starih med 2 in 17 let) ni bila dokazana (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.8).

Očesne bolezni

Pri kliničnem preizkušanju zdravila Combigan se je pri nekaterih bolnikih pojavila alergijska reakcija oči (alergijski konjunktivitis in alergijski blefaritis). Alergijski konjunktivitis so opazili pri 5,2 % bolnikov. Alergijske reakcije so se največkrat pojavile med 3. in 9. mesecem, kar je bil vzrok da je 3,1 % bolnikov opustilo zdravljenje. Alergijski blefaritis je bil redek (manj kot 1 % primerov). Ob pojavu alergijskih reakcij moramo zdravljenje z zdravilom Combigan prekiniti.

Poročali so o zapozneli preobčutljivosti oči pri dajanju 0,2% raztopine brimonidinijevega tartrata za oči, ki je verjetno povezana s povišanjem očesnega tlaka.

Zdravilo Combigan ni bilo preizkušeno pri bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja.

Sistemske učinki

Kot druga lokalno uporabljena zdravila za očesne bolezni, se tudi zdravilo Combigan lahko absorbira v sistemski krvni obtok. Povečane sistemske absorpcije posameznih učinkovin niso opazili. Zaradi beta-adrenergične sestavine, timolola, lahko pride do enakih srčnožilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov, kot jih opazimo pri sistemskih antagonistih receptorjev beta. Pogostost sistemskih neželenih učinkov ob lokalni uporabi v očesu je nižja kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Poročalo se je o reakcijah srca, vključno z zelo redkimi primeri smrti, povezanih z odpovedjo srca, do katerih je prišlo po uporabi timolola. Bolnike s srčnožilnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem) in bolnike na terapiji za zniževanje krvnega tlaka z antagonistami receptorjev beta, je treba kritično oceniti in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi je treba biti pozoren na znake poslabšanja teh bolezni in na znake neželenih učinkov.

Zaradi negativnega učinka na čas prevajanja, morate biti pri predpisovanju antagonistov receptorjev beta bolnikom s srčnim blokom prve stopnje izjemno previdni.

V primeru, da je potrebna ukinitvev terapije, morate pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo terapijo ukinjati postopoma (kot pri sistemskih antagonistih receptorjev beta), da ne pride do motenj srčnega ritma, miokardnega infarkta ali nenadne smrti.

Žilne bolezni

Pri zdravljenju bolnikov s hudimi motnjami/bolezni periferne krvnega obtoka (npr. hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je potrebna previdnost.

Bolezni dihal

Po uporabi nekaterih antagonistov receptorjev beta za uporabo v očesu so opazili neželene učinke na dihalo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo. Zdravilo Combigan je treba pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) uporabljati previdno in le v primeru, ko morebitna korist odtehta morebitna tveganja.

Hipoglikemija/sladkorna bolezen

Antagoniste receptorjev beta je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontani hipoglikemiji, in pri bolnikih z nestabilno sladkorno boleznijo, ker lahko antagonisti receptorjev beta prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Hipertiroidizem

Antagonisti receptorjev beta lahko prikrijejo znake hipertiroidizma.

Pri bolnikih z metabolno acidozo in nezdravljenim feokromocitomom je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Combigan.

Bolezni roženice

Antagonisti receptorjev beta za uporabo v očesu lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Drugi antagonisti receptorjev beta

Učinki na očesni tlak ali znani učinki sistemske uporabe antagonistov receptorjev beta se lahko okrepijo, če timolol predpišete bolnikom, ki že prejemajo antagoniste receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba pozorno opazovati. Uporaba dveh lokalnih antagonistov receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktična reakcija

Med jemanjem antagonistov receptorjev beta se lahko bolniki, ki imajo v anamnezi atopične bolezni ali hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene, intenzivneje odzovejo na ponavljajočo se aplikacijo alergenov in postanejo neodzivni na običajni odmerek adrenalina, ki ga uporabljamo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Odstopanje žilnice

Pri jemanju zdravil, ki zmanjšujejo nastajanje prekatne vodice v očesu (npr. timolol, acetazolamid), so po filtracijskih posegih poročali o odstopu žilnice.

Kirurška anestezija

Antagonisti receptorjev beta za uporabo v očesu lahko zavirajo sistemske beta-agonistične učinke npr. adrenalina. Če bolnik prejema timolol, morate o tem obvestiti anesteziista.

Benzalkonijev klorid

Konzervans v zdravilu Combigan, benzalkonijev klorid, lahko povzroča draženje oči, simptome suhega očesa in pri dolgotrajni uporabi lahko vpliva na solzni film in površino roženice. Pred vkapanjem kapljic odstranite kontaktne leče in počakajte najmanj 15 minut pred ponovno vstavitvijo. Znano je, da lahko benzalkonijev klorid razbarva mehke kontaktne leče, zato preprečite stik z mehкими kontaktnimi lečami.

Zdravilo Combigan je treba uporabljati previdno pri bolnikih s suhimi očmi in pri bolnikih, pri katerih je roženica lahko ogrožena. Bolnike je treba spremljati v primeru daljše uporabe.

Fosfatni puffer

Zdravilo Combigan vsebuje fosfate, kateri lahko v zelo redkih primerih privedejo do pojava zamegljenih lis na roženici, ki so posledica nalaganja kalcija med zdravljenjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni bilo opravljenih nobenih raziskav o interakcijah za fiksno kombinacijo brimonidina/timolola. Čeprav niso bile opravljene raziskave o specifičnih interakcijah zdravila Combigan z drugimi zdravili, obstaja možnost, da se pojavijo aditivni ali okrepljeni učinki s snovmi, ki povzročajo depresijo centralnega živčnega sistema (alkohol, barbiturati, opiat, sedativi ali anestetiki).

Obstaja možnost aditivnih učinkov, ki lahko privedejo do hipotenzije in/ali znatne bradikardije, kadar se raztopina antagonistov receptorjev beta za uporabo v očesu uporablja skupaj s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki ali gvanetidinom. Poročali so o zelo redkih (<1 na 10.000) primerih hipotenzije po uporabi brimonidina, zato se priporoča previdnost pri uporabi zdravila Combigan s sistemskimi antihipertenzivi.

Poročali so o midriazi, ki je nastala kot posledica sočasne uporabe antagonistov receptorjev beta za uporabo v očesu in adrenalina (epinefrina). Antagonisti receptorjev beta lahko okrepijo hipoglikemične učinke antidiabetikov in prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzivna reakcija, ki nastopi ob nagli ukinitvi klonidina, je lahko še okrepljena pri jemanju antagonistov receptorjev beta.

Poročali so o okrepljeni sistemski blokadi receptorjev beta (npr. zmanjšan srčni utrip, depresija) pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom in paroksetinom) in timololom.

Sočasna uporaba antagonistov receptorjev beta z anestetiki lahko oslabi kompenzatorno tahikardijo in poveča tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), zato mora biti anesteziist obveščen o bolnikovem jemanju zdravila Combigan.

Potrebna je previdnost pri uporabi zdravila Combigan skupaj z jodovimi kontrastnimi sredstvi ali intravenskim dajanjem lidokaina.

Cimetidin, hidralazin in alkohol lahko povečajo koncentracijo timolola v plazmi.

Ni podatkov o koncentraciji kateholaminov v krvi po uporabi zdravila Combigan, vendar se svetuje previdnost pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem aminov iz krvi npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Svetujemo previdnost pri uvedbi (ali spremembi odmerka) sočasnega sistemskega zdravila (ne glede na farmacevtsko obliko), ki lahko reagira z α -adrenergičnimi agonisti ali moti njihovo delovanje t.j. agonisti ali antagonist adrenergičnih receptorjev (npr. izoprenalin, prazosin).

Čeprav niso bile opravljene raziskave o specifičnih interakcijah zdravila Combigan z drugimi zdravili, je potrebno pomisliti na teoretično možnost aditivnega učinka zdravil za zniževanje očesnega tlaka s prostamidi, prostaglandini, zaviralci karboanhidraze in pilokarpinom.

Uporaba brimonidina je kontraindicirana pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoamino oksidaze (MAO) in bolniki na antidepresivih, ki vplivajo na noradrenergični prenos (npr. triciklični antidepresivi in mianserin) (glejte poglavje 4.3). Bolniki, ki so se zdravili z inhibitorji MAO, morajo po končani terapiji počakati 14 dni pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Combigan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi fiksne kombinacije brimonidina/timolola pri nosečnicah. Zdravila Combigan ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Brimonidinijev tartrat

Na voljo ni nobenih ustreznih podatkov o uporabi brimonidinijevega tartrata pri nosečnicah. Raziskave na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri visokih maternotoksičnih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Potencialna nevarnost za ljudi ni znana.

Timolol

Raziskave na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri signifikantno višjih odmerkih od priporočenih za klinično uporabo (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološke raziskave niso pokazale malformacijskih učinkov, kažejo pa na tveganje za zastoje intrauterine rasti pri peroralnem jemanju antagonistov receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčku opazili nekatere znake in simptome blokade receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo) pri jemanju antagonistov receptorjev beta pred porodom. Če se je zdravilo Combigan uporabljalo do poroda, je treba novorojenčka prve dni po rojstvu skrbno opazovati.

Dojenje

Brimonidinijev tartrat

Ni znano, ali se brimonidin izloča v materino mleko pri človeku, izloča pa se v mleko pri podganah.

Timolol

Antagonisti receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Kljub temu pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oči ni pričakovati, da bi bile v materinem mleku prisotne zadostne količine, ki bi vodile do kliničnih simptomov beta blokade pri dojenčku. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Zdravila Combigan ne smejo uporabljati ženske, ki dojijo svoje otroke.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Combigan ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Combigan lahko povzroči prehodno zamegljen vid, motnje vida, utrujenost in/ali zaspanost, ki lahko zmanjšajo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Bolnik mora pred vožnjo in upravljanjem strojev počakati, da ti simptomi minejo.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi 12-mesečnih kliničnih podatkov sta bila najpogosteje prijavljena neželena učinka zdravila hiperemija veznice (približno 15 % bolnikov) in pekoč občutek v očesu (približno 11 % bolnikov). Večina teh primerov je bila blagih, zato je do ukinitve terapije prišlo le v 3,4 % oz. v 0,5 % primerov.

Med kliničnimi preskušnji z zdravilom Combigan so poročali o naslednjih neželenih učinkih zdravila: V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Za razvrstitev pojava neželenih učinkov so bile uporabljene naslednje terminologije:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$);

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

Zelo redki ($< 1/10.000$);

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Očesne bolezni

Zelo pogoste: hiperemija veznice, pekoč občutek v očeh

Pogoste: občutek zbadanja v očesu, alergijski konjunktivitis, erozije na roženici, površinski pikčasti keratitis, srbenje očesa, folikuloza veznice, motnje vida, blefaritis, solzenje, suhost oči, izcedek iz oči, bolečine v očeh, draženje očesa, občutek tujka

Občasne: poslabšanje vidne ostrine, edem veznice, folikularni konjunktivitis, alergijski blefaritis, konjunktivitis, motnjave v steklovini, astenopija, fotofobija, hipertrofija papil, bolečine v vekah, pobelitev veznice, edem roženice, roženični infiltrati, odstop steklovine

Psihiatrične motnje

Pogoste: depresija

Bolezni živčevja

Pogoste: somnolenca, glavobol

Občasne: omotica, sinkopa

Srčne bolezni

Občasne: kongestivno srčno popuščanje, palpitacije

Žilne bolezni

Pogoste: hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasne: rinitis, suha nosna sluznica

Bolezni prebavil

Pogoste: suha usta

Občasne: motnje okusa, slabost, driska

Bolezni kože in podkožja

Pogoste: edem vek, srbenje vek, eritem vek

Občasne: alergijski kontaktni dermatitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogoste: astenična stanja

V obdobju trženja so poročali o sledečih neželenih učinkih pri uporabi zdravila Combigan:

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: zamegljen vid

Srčne bolezni

Neznana pogostnost: aritmija, bradikardija, tahikardija

Žilne bolezni

Neznana pogostnost: hipotenzija

Bolezni kože

Neznana pogostnost: rdečica obraza

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri posameznih učinkovinah in bi se lahko pojavili tudi pri zdravilu Combigan:

Brimonidin

Očesne bolezni: iritis, iridociklitis (anterior uveitis), mioza

Psihiatrične motnje: nespečnost

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: simptomi zgornjih dihal, dispneja

Bolezni prebavil: gastrointestinalni simptomi

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: sistemske alergijske reakcije

Bolezni kože in podkožja: reakcije kože, vključno z eritemom, oteklina obraza, pruritus, izpuščaj in vazodilatacija

Kjer so brimonidin uporabljali kot del medicinskega zdravljenja kongenitalnega glavkoma, so se pojavili sledeči simptomi predoziranja z brimonidinom pri novorojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let), ki so prejeli brimonidin (glejte poglavje 4.3): izguba zavesti, letargija, somnolenca, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cianoza, bledica, dihalne motnje in apneja.

Visoka incidenca in resna somnolenca se je pojavila pri otrocih starih 2 leti in več, še posebej pri tistih, starih med 2 in 7 let in/ali težkih 20 kg ali manj (glejte poglavje 4.4).

Timolol

Kot pri drugih lokalnih zdravilih za zdravljenje očesnih bolezni se tudi zdravilo Combigan (brimonidinijev tartrat/timolol) absorbira v sistemski krvni obtok. Zaradi absorbcije timolola se lahko pojavijo podobni neželeni učinki kot pri sistemskih antagonistih receptorjev beta.

Incidenca sistemskih neželenih učinkov ob lokalni uporabi v očesu je nižja kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorbcije glejte poglavje 4.2.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri antagonistih receptorjev beta za uporabo v očesu in se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Combigan, so navedeni v nadaljevanju:

Bolezni imunskega sistema: sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranimi in generaliziranimi izpuščaji, srbenjem, anafilaktično reakcijo

Presnovna: hipoglikemija

Psihiatrične motnje: nespečnost, nočne more, izguba spomina, halucinacije

Bolezni živčevja: cerebrovaskularni dogodki, cerebralna ishemija, povečanje znakov in simptomov miastenije gravis, parestezija

Očesne bolezni: keratitis, odstop žilnice po filtracijskem kirurškem posegu (glejte poglavje 4.4), zmanjšana občutljivost roženice, erozija roženice, ptoza, diplopija

Srčne bolezni: bolečine v prsnem košu, edem, atrioventrikularni blok, srčni zastoj, srčna odpoved

Žilne bolezni: Raynaudov sindrom, hladne dlani in stopala

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: bronhospazem (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo) dispneja, kašelj

Bolezni prebavil: dispepsija, bolečine v trebuhu, bruhanje

Bolezni kože in podkožja: alopecija, psoriazi podoben izpuščaj ali poslabšanje psoriaze, kožni izpuščaji

Bolezni mišično-skeletnega in vezivnega tkiva: mialgija.

Bolezni reproduktivnega sistema in dojk: motnje pri spolnosti, zmanjšan libido

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: utrujenost

Neželeni učinki, o katerih se je poročalo pri kapljicah za oči, ki vsebujejo fosfate: v zvezi z uporabo kapljic za oči, ki vsebujejo fosfate, pri bolnikih z močno poškodovano roženico se je zelo redko poročalo o primerih kalcifikacije roženice.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Redka poročila o predoziranju zdravila Combigan pri človeku ne navajajo primerov neželenih učinkov zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja, je zdravljenje simptomatsko in podporno. Zagotoviti moramo prehodnost dihalnih poti.

Brimonidin

Oftalmološko predoziranje (odrasli): Poročila so omejena predvsem na primere že znanih neželenih učinkov za učinkovino brimonidin.

Sistemska predoziranje kot posledica naključnega zaužitja (odrasli):

Ni veliko podatkov o naključnem zaužitju učinkovine brimonidin pri odraslih. Edini poročan neželeni učinek prevelikega odmerka učinkovine do sedaj je bila hipotenzija. Poročali so o hipotenzivni epizodi, kateri je sledila povratna hipertenzija. Poročali so, da je peroralno preveliko odmerjanje drugih agonistov alfa-2 receptorjev povzročilo simptome, kot so hipotenzija, astenija, bruhanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, dihalna depresija in konvulzije.

Pediatrična populacija

Poročali so o nekaj primerih resnih neželenih učinkov po nenamernem zaužitju očesne raztopine brimonidina pri pediatričnih pacientih, pri katerih so se pojavili sledeči simptomi: depresija centralnega živčnega sistema, običajno začasna koma ali nizka stopnja zavesti, letargija, somnolenca, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bledica, dihalna depresija in apneja, ki so zahtevali sprejem na oddelek za intenzivno nego in intubacijo, če je bila potrebna. Za vse paciente so poročali, da so si popolnoma opomogli, večinoma znotraj 6-24 ur.

Timolol

Simptomi sistemskega prevelikega odmerjanja timolola so naslednji: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, glavobol, omotica in srčni zastoj. Študija pri bolnikih je pokazala, da se timolol ne odstranjuje zlahka z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

zdravila za očesne bolezni – zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice – antagonist adrenergičnih receptorjev beta – timolol, kombinacije

Oznaka ATC: S01ED 51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Combigan vsebuje dve učinkovini: brimonidinijev tartrat in timololijev maleat. Obe učinkovini zmanjšujeta zvišan očesni tlak s komplementarnim mehanizmom delovanja, zato njun združen učinek dodatno zmanjša očesni tlak v primerjavi z delovanjem vsake posamezne učinkovine. Zdravilo Combigan ima hiter nastop delovanja.

Brimonidinijev tartrat je agonist alfa-2 adrenergičnih receptorjev, ki je 1000-krat bolj selektiven za alfa-2 adrenergični receptor kot za alfa-1 adrenergični receptor. Zaradi velike selektivnosti ne povzroči midriaze in vazokonstrikcije v mikrožilju, ki sicer nastopi na človeških ksenograftih mrežnice.

Menijo, da brimonidinijev tartrat zmanjša očesni tlak tako, da poveča odtekanje prekatne vodice po uveoskleralni poti in zmanjša nastajanje prekatne vodice.

Timolol je neselektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta₁ in beta₂, ki nima pomembnega intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja ali neposrednega zaviralnega učinka na miokard ali lokalnega anestetičnega delovanja (stabilizacija membran). Timolol zmanjša očesni tlak z zmanjševanjem nastajanja prekatne vodice. Natančen mehanizem delovanja še ni znan, vendar verjetno zavira porast sinteze cikličnega AMP, ki nastane zaradi endogenega spodbujanja adrenergičnih receptorjev beta.

Klinični učinki

V treh nadzorovanih, dvojno slepih kliničnih študijah je zdravilo Combigan (dvakrat na dan) povzročilo klinično pomembno dodatno zmanjšanje povprečnega očesnega tlaka čez dan v primerjavi s timololom (dvakrat na dan) in brimonidinom (dvakrat na dan ali trikrat na dan), uporabljena v monoterapiji.

V študiji so pri bolnikih z nezadostno urejenim očesnim tlakom po najmanj 3-tedenskem uvajanju pri kateri koli monoterapiji opazili dodatno zmanjšanje povprečne dnevne vrednosti očesnega tlaka pri zdravilu Combigan (dvakrat na dan), timololu (dvakrat na dan) oz. brimonidinu (dvakrat na dan) in sicer za 4,5, 3,3 oz. 3,5 mmHg v času 3-mesečnega zdravljenja. V tej študiji je zdravilo Combigan statistično značilno dodatno zmanjšalo očesni tlak samo v primerjavi z brimonidinom in ne s timololom, čeprav je bil prisoten trend večje učinkovitosti zdravila Combigan v vseh ostalih časovnih intervalih. V zbrujenih podatkih pri ostalih dveh preizkušanjih se je pri obeh pokazala statistično značilna prednost zdravila Combigan pred timololom.

Poleg tega, učinek zdravila Combigan na zmanjševanje očesnega tlaka ni bil manjši od učinka, doseženega z adjuvantno terapijo z brimonidinom in timololom (obe učinkovini dvakrat na dan).

V dvojno slepih študijah, ki so trajale do 12 mesecev, so pokazali ohranjanje učinka zdravila Combigan na zmanjšanje očesnega tlaka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Combigan

Koncentracije brimonidina in timolola v plazmi so določali v navzkrižni študiji, ki je pri zdravih preiskovancih primerjala posamezne monoterapije z zdravilom Combigan. Ugotovili so, da ni bilo statistično pomembnih razlik v vrednostih AUC za brimonidin ali timolol med terapijo z zdravilom Combigan in ustreznima monoterapijama. Srednji vrednosti največjih plazemskih koncentracij C_{max} za brimonidin in timolol po odmerjanju z zdravilom Combigan sta bili 0,0327 in 0,406 ng/ml.

Brimonidin

Po vkapanju 0,2 % raztopine kapljic za oko so bile plazemske koncentracije brimonidina pri človeku nizke. Brimonidin se v človeškem očesu slabo presnavlja in se v približno 29 % veže na plazemske beljakovine. Po vkapanju kapljic pri človeku je bil srednji navidezni razpolovni čas v sistemskem krvnem obtoku približno 3 ure.

Pri človeku se brimonidin po peroralni uporabi dobro absorbira in hitro izloči. Poglavitni delež odmerka (približno 74 % odmerka) se je izločil s sečem v obliki presnovkov v petih dneh. V seču niso našli nič nespremenjenega zdravila. Študije *in vitro* z uporabo živalskih in človeških jeter kažejo, da se zdravilo presnavlja v veliki meri s pomočjo aldehydne oksidaze in citokroma P 450, zato kaže, da poteka sistemska eliminacija zdravila predvsem z jetrno presnovo.

Brimonidin se v veliki meri in reverzibilno veže na melanin v očesnih tkivih, brez kakršnih koli neželenih učinkov. Če melanina ni, ne pride do kopičenja.

Brimonidin se v človeškem očesu ne presnavlja v večji meri.

Timolol

Po vkapanju 0,5 % raztopine kapljic za oko pri osebah po operaciji katarakte je bila največja koncentracija timolola v prekatni vodici eno uro po odmerku 898 ng/ml. Del odmerka se absorbira v sistemske cirkulacije in se večinoma presnovi v jetrih. Razpolovni čas timolola v plazmi je približno 7 ur. Timolol se delno presnovi v jetrih, izloča pa se skozi ledvica, skupaj s svojimi presnovki. Timolol se ne veže v veliki meri na plazemske proteine.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Varnostni profil v očesu in sistemski varnostni profil posameznih učinkovin zdravila je dobro proučen. Neklinični podatki ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka na podlagi običajnih študij posameznih učinkovin o farmakološki varnosti, toksičnosti večkratnih odmerkov, genski toksičnosti in karcinogenezi. Dodatne študije toksičnosti v očesu pri večkratnih odmerkih zdravila Combigan prav tako niso pokazale nobenega posebnega tveganja za človeka.

Brimonidin

Brimonidinjev tartrat nima teratogenih učinkov pri živalih. Pri kuncih je povzročil splav, pri podganah pa zmanjšanje rasti po kotitvi pri sistemski izpostavljenosti, ki je približno 37-krat (kunci) oz. 134-krat (podgane) večja od vrednosti, uporabljenih med zdravljenjem pri človeku.

Timolol

Raziskave na živalih so pokazale, da antagonisti receptorjev beta povzročajo zmanjšan pretok krvi skozi popkovino, zmanjšanje rasti ploda, zakasnelo okostenitev, povečano smrtnost ploda in novorojenčkov, ne pa teratogenosti. Pri timololu so pri visokih odmerkih za mater opazili embriotoksičnost (resorbicija) pri kuncih in fetotoksičnost (zakasnela okostenitev) pri podganah. Raziskave teratogenosti pri miših, podganah in kuncih pri peroralnih odmerkih timolola, do 4200-krat

večjih od odmerka timolola, ki ga vsebuje dnevni odmerek zdravila Combigan pri človeku, niso pokazale malformacije ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
natrijev hidrogenfosfat monohidrat
natrijev dihidrogenfosfat heptahidrat
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

21 mesecev

Po prvem odprtju: uporabiti v 28 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

plastenke iz belega polietilena z majhno gostoto z zaporko z navojem iz polistirena

Vsaka plastenka vsebuje 5 ml raztopine.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle, ki vsebujejo 1 ali 3 plastenke po 5 ml zdravila. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00409/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4.7.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 14.7.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 10. 2022