

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži:

2,0 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina

5,0 mg timolola u obliku 6,8 mg timololmaleata

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadrži 0,05 mg/ml benzalkonijevog klorida.

Sadrži 52,9 mg fosfata u 5 ml otopine, što odgovara 10,58 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, zelenkastožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s kroničnim glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom, koji pokazuju nedostatan odgovor na lokalnu primjenu beta-blokatora.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje u odraslih (uključujući i starije):

Preporučena doza je jedna kap lijeka Combigan u zahvaćeno oko (oči) dva puta dnevno s približnim razmakom od 12 sati.

Uporaba kod bubrežnih i jetrenih bolesti:

Primjena Combigan kapi za oko nije ispitivana kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Zbog toga je kod liječenja bolesnika potrebna primjena opreza.

Pedijatrijska populacija

Kontraindicirana je primjena lijeka Combigan u novorođenčadi i djece (mlađe od 2 godine) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.8. i 4.9.)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Combigan u djece i adolescenata (od 2 do 17 godina) nisu ustanovljene te se njegova upotreba ne preporučuje u djece i adolescenata (također vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 4.9.).

Način primjene

Kao i kod drugih kapi za oči, da bi se smanjila mogućnost sistemske apsorpcije, preporučuje se tijekom dvije minute pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog kantusa (točkasta okluzija) ili vjeđe moraju biti zatvorene u trajanju od dvije minute. To se mora provesti odmah nakon ukapavanja svake kapi. To može smanjiti sistemske nuspojave i povećati lokalno djelovanje.

Kako bi se izbjegla kontaminacija oka ili kapi za oči, ne dozvolite da nastavak za ukapavanje dođe u kontakt s bilo kojom površinom.

Ako je potrebno koristiti više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, različiti lijekovi moraju se primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Reaktivna bolest dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi, teška kronična opstruktivna bolest pluća;
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom srca (pacemakerom), očito srčano zatajenje i kardiogeni šok;
- Primjena kod novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) (vidjeti dio 4.8.);
- Bolesnici koji primaju terapiju inhibitorima monoaminooksidaze (MAO);
- Bolesnici na terapiji antidepresivima koji utječu na noradrenergični prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 2 godine i starija, osobito ona u rasponu dobi od 2 do 7 godina i/ili tjelesne težine \leq 20 kg moraju se liječiti s oprezom i pažljivo pratiti zbog visoke incidencije teške somnolencije. Sigurnost i djelotvornost Combigan kapi u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2. i dio 4.8.).

Poremećaji oka

Neki bolesnici iskusili su očne alergijske reakcije (alergijski konjuktivitis i alergijski blefaritis) tijekom primjene lijeka Combigan u kliničkim ispitivanjima. Alergijski konjuktivitis primijećen je u 5,2% bolesnika. Nastup je uobičajeno bio u razdoblju od 3 do 9 mjeseci primjene rezultirajući prekidom terapije u stopi od 3,1%. Alergijski blefaritis je prijavljen manje često (< 1%). Ukoliko se primijete alergijske reakcije, liječenje lijekom Combigan potrebno je prekinuti.

Odgodene reakcije preosjetljivosti prijavljene su s otopinom za oko koja sadrži 0,2% brimonidintartarata, a neke od prijavljenih reakcija bile su povezane i s povećanjem intraokularnog tlaka.

Combigan nije ispitan u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta.

Sistemske učinci

Kao i ostali lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, Combigan se može sistemski apsorbirati. Nije primijećeno povećanje sistemske apsorpcije pojedinačnih djelatnih tvari.

Zbog beta–adrenergične komponente (timolola), može doći do pojave istih vrsta kardiovaskularnih, plućnih i ostalih nuspojava kao i kod sistemskih beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego nakon sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji

Nakon primjene timolola zabilježene su srčane reakcije, uključujući i rijetke slučajeve smrti vezane uz zatajivanje srca.

Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prizmentalova angina i zatajenje srca) i na hipotenzivskoj terapiji beta-blokatorima, potrebno je pažljivo procijeniti i mora se razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima mora se promatrati radi uočavanja znakova pogoršanja tih bolesti i pojave nuspojava.

Zbog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatori smiju se uz oprez davati bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Kao i kod sistemskih beta-blokatora, u slučaju da je potrebno prekinuti liječenje bolesnika s koronarnom bolešću srca, terapiju je potrebno postupno povlačiti, kako bi se izbjegli poremećaji ritma, infarkt miokarda ili iznenadna smrt.

Vaskularni poremećaji

Bolesnici s teškim perifernim smetnjama cirkulacije/poremećajima (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) moraju se liječiti s oprezom.

Respiratorni poremećaji

Respiratorne reakcije, uključujući smrt uslijed bronhospazma kod bolesnika s astmom, prijavljene su nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora. Combigan se mora koristiti s oprezom, kod bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo ako potencijalna korist premašuje potencijalni rizik.

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatori moraju se primjenjivati s oprezom kod bolesnika podložnim spontanoj hipoglikemiji ili kod bolesnika s labilnim dijabetesom, budući da beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Hipertireoidizam

Beta-blokatori mogu također maskirati znakove hipertireoidizma.

Combigan se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s metaboličkom acidozom i neliječenim feokromocitomom.

Bolesti rožnice

Oftalmološki beta-blokatori mogu uzrokovati suhoću očiju. Bolesnici s bolestima rožnice moraju se liječiti s oprezom.

Drugi beta-blokatori

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu biti potencirani kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju sistemski beta-blokator. Odgovor tih bolesnika mora se pomno promatrati. Primjena dvaju beta-blokatora se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.)

Anafilaktičke reakcije

Tijekom uzimanja beta-blokatora, bolesnici s atopijom u anamnezi ili s teškom anafilaktičkom reakcijom na različite alergene u povijesti bolesti, mogu jače reagirati na ponovni doticaj s takvim alergenima, te može izostati odgovor na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi kod anafilaktičke reakcije.

Odvajanje žilnice (korioideje)

Pri primjeni lijekova koji smanjuju stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid), nakon filtracijskih zahvata opaženo je odvajanje žilnice.

Anestezija tijekom operativnih zahvata

Oftalmološki pripravci iz skupine beta-blokatora, mogu blokirati učinke sistemskih beta-agonista npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti informiran ukoliko bolesnik uzima timolol.

Benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži 0,25 mg benzalkonijevog klorida u 5 ml otopine, što odgovara 0,05 mg/ml. Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Prije primjene kapi, iz očiju se moraju ukloniti kontaktne leće, a nakon kapanja pričekati najmanje 15 minuta prije njihovog ponovnog stavljanja. Za benzalkonijev klorid je poznato da može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Izbjegavajte doticaj s mekim kontaktnim lećama. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s fiksnom kombinacijom brimonidina i timolola.

Iako nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s lijekom Combigan, potrebno je uzeti u obzir teorijsku mogućnost aditivnog ili potencirajućeg učinka s depresorima SŽS-a (alkohol, barbiturati, opiodi, sedativi ili anestetici).

Postoji mogućnost aditivnog učinka koji se očituje u obliku hipotenzije i/ili bradikardije, kada se oftalmološki beta blokatori primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmici (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima ili gvanetidinom.

Također, nakon primjene brimonidina vrlo rijetko (<1 u 10 000 slučajeva) su prijavljeni slučajevi hipotenzije. Stoga se savjetuje primjena opreza pri uporabi lijeka Combigan sa sistemskim antihipertenzivima.

Midrijaza uslijed istodobne primjene oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina) je povremeno prijavljena. Beta-blokatori mogu povećati hipoglikemijski učinak antidijabetika. Beta-blokatori mogu zamaskirati znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4.).

U slučaju istodobne primjene beta-blokatora može biti potencirana hipertenzivna reakcija na iznenadno povlačenje klonidina.

Potencirana sistemska beta-blokada (npr. usporeni srčani ritam, depresija) prijavljena je tijekom kombiniranog liječenja s inhibitorima enzima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom.

Istodobna primjena beta-blokatora s anestheticima može umanjiti kompenzatornu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4.), stoga anesteziolog mora biti obaviješten ako bolesnik koristi Combigan.

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene lijeka Combigan s kontrastima joda ili intravenski primijenjenim lidokainom.

Cimetidin, hidralizin i alkohol mogu povećati koncentraciju timolola u plazmi.

Nakon primjene lijeka Combigan nema dostupnih podataka o razini cirkulirajućih katekolamina. Međutim savjetuje se oprez kod primjene lijeka Combigan u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i unos cirkulirajućih amina npr. klorpromazin, metilfenidat i rezerpin.

Savjetuje se oprez kod uvođenja (ili promjene doze) konkomitantnog sistemskog lijeka (bez obzira na farmaceutski oblik) koji može uzrokovati interakciju s alfa-adrenergičnim agonistom ili interferirati s njegovom aktivnošću npr. agonisti ili antagonisti adrenergičnih receptora, kao što su izoprenalin i prazosin.

Iako specifična ispitivanja interakcija nisu bila provedena s lijekom Combigan, mora se uzeti u obzir teorijska mogućnost aditivnog sniženja IOT (intraokularnog tlaka) s prostamidima, prostaglandinom, inhibitorima karboanhidraze i pilokarpinom.

Brimonidin je kontraindiciran u bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) i u bolesnika na terapiji antidepresivima koji utječu na noradrenergički prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3.). Bolesnici koji primaju terapiju MAO inhibitorima moraju pričekati 14 dana nakon prekida liječenja prije započinjanja liječenja lijekom Combigan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni fiksne kombinacije brimonidina i timolola u trudnica. Combigan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije nužno. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija vidjeti dio 4.2.

Brimonidintartarat

Nisu dostupni odgovarajući podaci o primjeni brimonidintartarata kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizici za ljude nisu poznati.

Timolol

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama značajno višim od onih koje se primjenjuju u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3.).

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali su pokazala rizik zaostajanja intrauterinog rasta pri peroralnoj primjeni beta-blokatora. Nadalje, kada su beta-blokatori davani do neposredno prije poroda, kod novorođenčadi su primijećeni simptomi beta-blokade (bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija). Ako se Combigan primjenjuje u trudnoći sve do poroda, novorođenče se mora pažljivo pratiti tijekom prvih dana života.

Dojenje

Brimonidintartarat

Nije poznato izlučuje li se brimonidin u majčino mlijeko, ali se izlučuje u mlijeko štakorica.

Timolol

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. No, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko, nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutne dovoljne količine da bi izazvale kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija vidjeti dio 4.2.

COMBIGAN ne smiju uzimati žene koje doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Combigan kapi imaju manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Combigan može uzrokovati prolazno zamućenje vida, smetnje vida, umor i/ili omamljenost, koji mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Bolesnik prije upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima mora pričekati dok ovi simptomi ne nestanu.

4.8. Nuspojave

Temeljem 12-mjesečnih kliničkih podataka, najčešće prijavljene nuspojave su bile hiperemija konjunktive (kod približno 15% bolesnika), osjećaj pečenja oka (kod približno 11% bolesnika).

Većina ovih nuspojava bila je blaga, a do prekida terapije došlo je samo u 3,4% i 0,5% slučajeva u odnosu na ukupan broj.

Tijekom kliničkih ispitivanja s Combigan kapima opažene su sljedeće nuspojave:

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalosti su definirane kako slijedi:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji oka

- *Vrlo često*: hiperemija konjunktive, osjećaj pečenja
- *Često*: osjećaj bockanja i svrbež oka, alergijski konjunktivitis, erozija rožnice, površinski točkasti keratitis, svrbež oka, folikuloza konjunktive, smetnje vida, blefaritis, epifora, suhoća oka, iscjedak iz oka, bol oka, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku
- *Manje često*: pogoršanje oštine vida, edem konjunktive, folikularni konjunktivitis, alergijski blefaritis, konjunktivitis, plutajuće čestice u staklovini, astenopija, fotofobija, hipertrofija papile, bolnost kapaka, ljuštenje konjunktive, edem rožnice, infiltrati na rožnici, odvajanje staklastog tijela.

Psihijatrijski poremećaji

- *Često*: depresija.

Poremećaji živčanog sustava

- *Često*: somnolencija, glavobolja
- *Manje često*: omaglica, sinkopa.

Srčani poremećaji

- *Manje često*: kongestivno zatajenje srca, palpitacije.

Krvožilni poremećaji

- *Često*: hipertenzija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

- *Manje često*: rinitis, suhoća sluznice nosa.

Poremećaji probavnog sustava

- *Često*: suhoća usta
- *Manje često*: promjene okusa, mučnina, dijareja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- *Često*: edem kapka, svrbež i eritem očnih kapaka
- *Manje često*: kontaktni alergijski dermatitis.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- *Često*: astenija.

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon što je Combigan stavljen na tržište:

Poremećaji oka:

Nepoznato: zamućenje vida

Srčani poremećaji:

Nepoznato: aritmija, bradikardija, tahikardija

Krvožilni poremećaji:

Nepoznato: hipotenzija

Kožni poremećaji:

Nepoznato: eritem lica

Dodatne nuspojave koje su opažene kod jedne od sastavnih komponenti lijeka mogu se također javiti i pri primjeni lijeka Combigan:

Brimonidin

Poremećaji oka: iritis, iridociklitis (uveitis u prednjem segmentu), suženje zjenice.

Psijatrijski poremećaji: nesanic.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja: simptomi vezani uz gornje dišne putove, dispneja.

Poremećaji probavnog sustava: simptomi vezani uz probavni sustav.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: sistemske alergijske reakcije.

Kožni poremećaji i poremećaji potkožnog tkiva: kožne reakcije uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju.

U slučajevima u kojima je brimonidin korišten kao dio medicinskog liječenja kongenitalnog glaukoma, simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svijesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bljedilo, depresija disanja i apneja prijavljeni su kod novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) koja su primala brimonidin (vidjeti dio 4.3.).

Visoka incidencija i težina somnolencije prijavljena je kod djece u dobi od 2 godine i starije, osobito u dobi između 2 i 7 godina i težine ≤ 20 kg (vidjeti dio 4.4.).

Timolol:

Kao i drugi topikalno primjenjivani oftalmološki lijekovi, Combigan (brimonidintartarat/timolol) se apsorbira u sistemska cirkulaciju. Apsorpcija timolola može uzrokovati slične neželjene učinke poput onih sa sistemskim beta-blokatorima.

Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene je niža nego kod sistemske primjene. Kako bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidjeti dio 4.2.

Dodatne nuspojave navedene i kod drugih beta-blokatora, a koje se mogu potencijalno pojaviti i kod lijeka Combigan su navedene dolje:

Poremećaji imunološkog sustava: sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, pruritus, anafilaktičku reakciju.

Metabolizam: hipoglikemija

Psijatrijski poremećaji: nesanic, noćne more, gubitak pamćenja, halucinacije.

Poremećaji živčanog sustava: cerebrovaskularni događaj, cerebralna ishemija, pogoršanje znakova i simptoma mijastenije gravis, parestezija.

Poremećaji oka: keratitis, odvajanje korioideje nakon filtracijske operacije (vidjeti dio 4.4.), smanjena osjetljivost rožnice, erozija rožnice, ptoza, diplopija.

Srčani poremećaji: bolovi u prsištu, edem, atrioventrikularni blok, srčani arrest, zatajenje srca.

Krvožilni poremećaji: Raynaudov fenomen, hladne ruke i noge.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: bronhospazam (pretežno kod bolesnika s postojećom bronhospastičnom bolešću), dispneja, kašalj.

Poremećaji probavnog sustava: dispepsija, bolovi u abdomenu, povraćanje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: alopecija, osip sličan psorijazi ili egzacerbacija psorijaze, kožni osip.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: mijalgija

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki: seksualna disfunkcija, smanjenje libida

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: umor

Nuspojave prijavljene s kapima za oči koje sadrže fosfate:

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Rijetko prijavljeni slučajevi predoziranja lijekom Combigan u ljudi nisu imali nikakvih posljedica. Liječenje predoziranja uključuje suportivnu i simptomatsku terapiju, pri čemu se mora održavati prohodnost dišnih puteva bolesnika.

Brimonidin

Oftalmološko predoziranje (odrasli):

U primljenim slučajevima, prijavljeni događaji su generalno već navedeni kao nuspojave.

Sistemska predoziranje nakon slučajnog gutanja (odrasli):

Informacije koje se odnose na slučajno gutanje brimonidina u odraslih su vrlo ograničene. Jedina nuspojava prijavljena do danas bila je hipotenzija. Prijavljeno je da je nakon epizode hipotenzije slijedila povratna („rebound“) hipertenzija. Oralno predoziranje drugim alfa₂-agonistima uzrokuje simptome kao što su hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmija, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, depresija disanja i napadaji.

Pedijatrijska populacija

U Allerganu su objavljene ili su prijavljene ozbiljne nuspojave koje su slijedile nakon nehotičnog gutanja brimonidina za oftalmološku primjenu u pedijatrijskoj populaciji. U tim slučajevima došlo je

do simptoma depresije središnjeg živčanog sustava, tipično privremene kome ili niske razine svijesti, letargije, somnolencije, hipotonije, bradikardije, hipotermije, bljedila, depresije dišnog sustava i apneje, pri čemu je bio potreban prijem na intenzivnu skrb s intubacijom ako je bila indicirana. Kod svih je prijavljen potpun oporavak, koji je nastupio obično unutar 6-24 sata.

Timolol

Simptomi sistemskog predoziranja timololom su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, glavobolja, omaglica i srčani arrest. Ispitivanje na bolesnicima pokazalo je da se timolol ne može lako dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmološki pripravci za liječenje glaukoma i miotici – beta-blokatori; timolol, kombinacije.

ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Combigan sadrži dvije djelatne tvari: brimonidintartarat i timololmaleat. Ove dvije djelatne tvari snižavaju povišen intraokularni tlak (IOT) komplementarnim mehanizmom djelovanja, a njihov kombinirani učinak rezultira dodatnim smanjenjem IOT u usporedbi s primjenom samo jedne od djelatnih tvari u sastavu. Combigan djeluje vrlo brzo odmah nakon primjene.

Brimonidintartarat je agonist alfa₂ adrenergičnih receptora koji je 1000 puta selektivniji prema alfa-2-adrenoreceptorima nego alfa-1-adrenoreceptorima. Ova selektivnost rezultira izostankom širenja zjenice i vazokonstrukcije u malim krvnim žilama povezanim s ljudskim retinalnim kseno-presatcima.

Smatra se da brimonidintartarat smanjuje IOT povećanjem istjecanja očne vodice i smanjenjem njenog stvaranja.

Timolol je neselektivni blokator beta₁- i beta₂-adrenergičnih receptora koji nema značajnu intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost, ne izaziva izravnu depresiju miokarda niti lokalnu anestetičku aktivnost (stabilizacijom membrane). Timolol snižava IOT smanjenjem stvaranja očne vodice. Precizni mehanizam djelovanja nije jasno utvrđen, no vjerojatno se radi o inhibiciji povećane sinteze cikličkog AMP-a uzrokovane endogenom beta-adrenergičnom stimulacijom.

Klinički učinci

U tri kontrolirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja primjene lijeka Combigan (dva puta dnevno) dokazano je klinički značajno aditivno smanjenje srednjeg dnevnog IOT u usporedbi s timololom (dva puta dnevno) i brimonidinom (dva puta ili tri puta dnevno) primijenjenih u monoterapiji.

U ispitivanju na bolesnicima čiji IOT nije bio dostatno kontroliran nakon trodnevne usporedbe s bilo kojom monoterapijom, dnevni IOT u prosjeku se dodatno smanjio za 4,5, 3,3 i 3,5 mmHg nakon tromjesečne terapije lijekom Combigan (dva puta dnevno), u odnosu na timolol (dva puta dnevno) ili brimonidin (dva puta dnevno). U ovom ispitivanju se nakon definiranog vremena, značajno dodatno smanjenje IOP-a moglo dokazati samo u usporedbi s brimonidinom, ali ne s timololom. Međutim, pozitivan trend bio je vrlo izražen u svim ostalim vremenskim točkama. Iz združenih podataka dobivenih iz druga dva istraživanja, zapažena je statistička superiornost u usporedbi s timololom tijekom cijelog trajanja istraživanja.

Učinak snižavanja IOT lijekom Combigan bio je dosljedno neinferioran u odnosu na učinak postignut kombiniranom terapijom brimonidinom i timololom (oba dva puta dnevno).

Dokazano je da se smanjenje IOT primjenom lijeka Combigan u dvostruko slijepim ispitivanjima održava do 12 mjeseci.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Combigan

Koncentracije brimonidina i timolola u plazmi određivane su tijekom ukriženog („crossover“) ispitivanja, kojim je uspoređivano monoterapijsko liječenje u odnosu na primjenu Combigan kapi za oko u zdravih ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika u AUC brimonidina ili timolola između lijeka Combigan i monoterapije tim djelatnim tvarima. Srednje vrijednosti C_{max} za brimonidin i timolol nakon doziranja Combigan kapi bile su 0,0327 odnosno 0,406 ng/ml.

Brimonidin

Nakon okularne primjene 0,2%-tne otopine kapi za oko u ljudi, koncentracije brimonidina u plazmi bile su niske. Brimonidin se u većoj mjeri ne metabolizira u ljudskom oku, a vezanje na proteine plazme iznosi 29%. Srednje poluvrijeme u sistemske cirkulaciji bilo je približno 3 sata nakon lokalnog doziranja u muškaraca.

Nakon peroralne primjene u ljudi, brimonidin se dobro apsorbira i brzo eliminira. Veći dio doze (oko 74%) izlučuje se unutar 5 dana u obliku metabolita putem mokraće, u kojoj nije dokazan lijek u nepromijenjenom obliku. „*In vitro*“ ispitivanja u kojima su korištene životinjske i ljudske jetrene stanice, upućuju da su za metabolizam većim dijelom odgovorni enzimi aldehyd-oksidaza i citokrom P450. Iz navedenog slijedi da je sistemska eliminacija primarno vezana za metabolizam u jetri.

Brimonidin se u velikoj mjeri reverzibilno veže na melanin u tkivima oka bez ikakvih negativnih učinaka. U odsustvu melanina ne dolazi do njegovog nakupljanja.

Brimonidin se u većoj mjeri ne metabolizira u ljudskom oku.

Timolol:

Nakon okularne primjene 0,5% kapi kod bolesnika podvrgnutih operaciji katarakte, jedan sat nakon primjene maksimalna koncentracija timolola u očnoj vodici bila je 898 ng/ml. Dio doze se sistemski apsorbira i u velikoj mjeri metabolizira u jetri. Poluvrijeme timolola u plazmi je oko 7 sati. Timolol se uglavnom metabolizira u jetri, a njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega. U većoj mjeri se ne veže na proteine plazme.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Očni i sistemski sigurnosni profili djelatnih tvari su dobro utvrđeni. Tijekom uobičajenih ispitivanja neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja pojedinih sastojaka glede farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i ispitivanja kancerogenosti. Dodatna ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza Combigan kapi također ne pokazuju posebnu opasnost za ljude.

Brimonidin

Brimonidintartarat nije uzrokovao nikakav teratogeni učinak u životinja, no bio je uzrok pobačaja u kunića i postnatalnog zaostajanja rasta u štakora pri sistemskom izlaganju dozama približno 37 do 134 puta većim od onih koje se primjenjuju za liječenje ljudi.

Timolol

U ispitivanjima na životinjama, pokazalo se da beta-blokatori uzrokuju smanjen protok krvi kroz pupkovinu, smanjeni rast fetusa, odgođenu osifikaciju, povećanje učestalosti fetalne i postnatalne smrti, ali bez teratogenog učinka. Uz primjenu timolola primijećene su embriotoksičnost (resorpcija) u kunića te fetotoksičnost (odgođena osifikacija) u štakora pri visokim dozama primijenjenim u majke.

Ispitivanja teratogenosti na miševima, štakorima i kunićima, pri peroralnim dozama timolola do 4200 puta većim od dnevne doze lijeka Combigan predviđene u ljudskoj primjeni, nisu dale dokaze o fetalnim malformacijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat heptahidrat
natrijev hidrogenfosfat hidrat
kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

21 mjesec.

Nakon prvog otvaranja: Upotrijebiti unutar 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele bočice od polietilena niske gustoće s polistirenskim zatvaračem s navojem. Jedna bočica sadrži 5 ml otopine.

Dostupna su sljedeća pakiranja: kutije koje sadrže 1 bočicu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-496659610

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. rujna 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11/2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.