

Sp.zn.sukls30541/2014

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combigan
2mg/ml + 5 mg/ml
Oční kapky, roztok

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Jeden ml roztoku obsahuje:

2 mg brimonidini tartras, odpovídá 1,3 mg brimonidinum
5 mg timololum, odpovídá 6,8 mg timololi maleas

Obsahuje benzalkonium-chlorid 0,05 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, zeleno-žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (NT) u pacientů s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří nedostatečně odpovídají na terapii topickými betablokátory.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pediatrická populace

Přípravek Combigan je kontraindikován u novorozenců a dětí do 2 let (viz bod 4.3 Kontraindikace, bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, bod 4.8 Nežádoucí účinky a bod 4.9 Předávkování).

Bezpečnost a účinnost přípravku Combigan u dětí a dospívajících (od 2 do 17 let) nebyla dosud stanovena a proto se použití přípravku u dětí a dospívajících nedoporučuje (viz také bod 4.4 a 4.8).

Doporučená dávka u dospělých (včetně starších pacientů)

Doporučená dávka je 1 kapka přípravku Combigan do postiženého oka (očí) dvakrát denně, s časovým odstupem přibližně 12 hodin. Pokud pacient používá i jiný oční přípravek, má být použit nejméně s odstupem 5 minut po aplikaci přípravku Combigan.

Způsob podání

Jako u všech očních kapek je ke snížení možné systémové absorpce doporučováno, aby slzný váček byl stlačen ve vnitřním očním koutku nebo víčka zavřena po dobu dvou minut. To má být provedeno okamžitě po vkápnutí každé kapky. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

Aby nedošlo ke kontaminaci očí nebo očních kapek, je nutné zabránit kontaktu hrotu kapátka s okolím.

Použití při poruše funkce ledvin a jater

Přípravek Combigan nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Proto je při léčbě těchto pacientů nutná zvýšená opatrnost.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, závažné formy chronické obstrukční plicní choroby.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, druhý nebo třetí stupeň atrioventrikulárního bloku, který není kontrolován pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Použití u novorozenců a dětí do 2 let (viz bod 4.8).
- Pacienti léčení inhibitory monoaminoxidázy.
- Pacienti léčení antidepresiv, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pediatrická populace

Děti starší 2 let, zvláště věková skupina 2-7 let a/nebo s hmotností menší nebo rovnou 20 kg, mají být léčeny s opatrností a během léčby přísně monitorovány kvůli zvýšené incidenci a závažnosti somnolence. Bezpečnost a účinnost přípravku Combigan u dětí a dospívajících (věkové skupiny od 2 do 17 let) nebyla dosud stanovena (viz bod 4.2 a 4.8).

U některých pacientů se v klinických studiích při léčbě přípravkem Combigan vyskytly oční reakce alergického typu (alergická konjunktivitida a blefaritida). Alergická konjunktivitida byla pozorována u 5,2 % pacientů. Typický začátek byl mezi 3. a 9. měsícem a tyto potíže měly za následek přerušování léčby u 3,1 % pacientů. Alergická blefaritida byla hlášena vzácně (< 1 %). Pokud jsou pozorovány tyto alergické reakce má být léčba přípravkem Combigan přerušena.

Při použití 0,2 % očního roztoku brimonidin-tartrátu byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, v některých případech spojené se zvýšením nitroočního tlaku.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii může být přípravek Combigan absorbován systémově. Nebylo pozorováno žádné zvýšení systémové absorpce jednotlivých léčivých

látek. Vzhledem k adrenergickému účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce (viz bod 4.2).

Srdeční poruchy

Po podání timololu byly hlášeny srdeční poruchy a vzácně i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátory vždy s opatrností.

Podobně jako při systémové léčbě betablokátory se má léčba u pacientů ischemickou chorobou srdeční vysazovat postupně, aby nedošlo k poruchám srdečního rytmu, infarktu myokardu nebo náhlému úmrtí.

Cévní poruchy

Pacienti se závažnou poruchou periferního oběhu (např. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí v důsledku bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Combigan používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykémie/Diabetes

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykémie.

Hyperthyroidismus

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hyperthyroidismu.

Přípravek Combigan musí být používán s opatrností u pacientů s metabolickou acidózou a neléčeným feochromocytomem.

Korneální poruchy

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Další betablokátory

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání dvou topických beta adrenergických blokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

Odchlípení chorioidei

Bylo hlášeno odchlípení chorioidei po filtračním zákroku při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. adrenalinu). Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá timolol.

Konzervační látka obsažená v přípravku Combigan, benzalkonium-chlorid, může způsobovat podráždění očí. Před aplikací léku je třeba vyjmout kontaktní čočky a počkat nejméně 15 minut, než mohou být opět nasazeny. Je známo, že benzalkonium-chlorid zabarvuje měkké kontaktní čočky. Je třeba vhnout se kontaktu přípravku s měkkými kontaktními čočkami.

Přípravek Combigan nebyl studován u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí s kombinací brimonidinu a timololu nebyly provedeny.

Ačkoli nebyly u přípravku Combigan prováděny studie na lékové interakce, má se vzít v úvahu možnost zesílení účinku látek, které mají tlumivý vliv na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, beta blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik nebo guanethidinu. Po aplikaci brimonidinu jsou velmi vzácně (méně než 1 z 10 000) hlášeny případy hypotenze. Je proto doporučována opatrnost při současném podání přípravku Combigan a systémových antihypertenzív.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s adrenalinem. Betablokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokátory mohou zastírat příznaky a projevy hypoglykémie (viz. bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pokud dojde při současné léčbě betablokátory k náhlému vysazení clonidinu, může být zesílena hypertenzivní reakce.

Byla hlášena zesílená beta blokáda (tj. snížená tepová frekvence, deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timolol.

Současné použití betablokátorů a anestetik může zmírnit kompenzační tachykardii a zvýšit riziko hypotenze (viz bod 4.4), a proto musí být anesteziolog informován o tom, že pacient používá přípravek Combigan.

Opatrnosti je třeba, pokud je přípravek Combigan používán současně s jódovými kontrastními látkami nebo s intavenózně podávaným lidokainem.

Cimetidin, hydalazin a alkohol mohou zvyšovat plazmatické koncentrace timololu.

Neexistují žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání přípravku Combigan. Přesto se však doporučuje opatrnost u pacientů užívajících přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů např. chlorpromazin, methyfenidát, reserpin.

Doporučuje se též opatrnost při zahájení (nebo změně dávky) souběžné léčby systémovým přípravkem (bez ohledu na lékovou formu), který může způsobit interakci s alfa-adrenergními agonisty nebo zasahovat do jejich účinku, např. agonisté či antagonisté adrenergních receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

Ačkoli nebyly u přípravku Combigan prováděny zvláštní studie na lékové interakce, měla by se vzít v úvahu teoretická možnost dalšího snížení nitroočního tlaku při souběžné léčbě prostamidy, prostaglandiny, inhibitory karboanhydrázy a pilokarpinem.

Brimonidin je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a miaserin), (viz bod 4.3). Pacienti, kteří byli podrobeni léčbě inhibitory monoaminoxidázy, mají 14 dní po ukončení léčby počkat, než u nich bude zahájena léčba přípravkem Combigan.

4.6 Fertilita, ěhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání kombinace brimonidinu a timololu těhotným ženám. Combigan nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Brimonidin tartarát

Adekvátní údaje o podávání brimonidin tartarátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách v graviditě (viz bod 5.3). Předklinické údaje, vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Timolol

Studia na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v dávkách signifikantně vyšších než jsou dávky běžně užívané v klinické praxi (viz bod 5.3).

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale ukázaly na riziko retardace intrauterinního růstu při perorálním podávání betablokátorů. Navíc byly známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykémie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátoxy podávány matce až do doby porodu.

Pokud je přípravek Combigan podáván matce v době těhotenství až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Brimonidin tartarát

Brimionidin se vylučuje do mléka laboratorních potkanů, ale není známo, zda se vylučuje do lidského mateřského mléka.

Timolol

Betablokátoři se vylučují do mateřského mléka. Avšak při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství účinné látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Přípravek Combigan nemá být používán u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Combigan má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Combigan může způsobovat přechodně rozmazané vidění, poruchy vidění, únavu a/nebo ospalost, která může zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacient má před řízením nebo obsluhováním strojů počkat, dokud tyto symptomy nezmizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě klinických dat shromážděvaných 12 měsíců byla hlášena jako nejčastější nežádoucí účinek hyperémie spojivek (přibližně 15 % pacientů), dále pocit pálení očí (přibližně 11% pacientů). U většiny těchto případů byly tyto potíže střední intenzity a vedly k přerušení léčby jen u 3,4% respektive 0,5 % pacientů.

Následující nežádoucí účinky hlášené během klinických studií s přípravkem Combigan:

Poruchy oka

Velmi časté (>1/10): hyperémie spojivek, pocity pálení

Časté (>1/100, <1/10): pocit bodání v očích, alergická konjunktivitída, korneální eroze, keratítis punctate superficialis, svědění očí, konjunktivální folikuly, zrakové poruchy, blefaritída, epiphora, suchost očí, výtok z očí, bolest oka, podráždění očí, pocit cizího tělesa

Méně časté (>1/1000, <1/100): zhoršení zrakové ostrosti, edém spojivky, folikulární konjunktivitída, alergická blefaritída, konjunktivitída, zákalky ve sklivci, astenopie, fotofobie, papilární hypertrofie, bolest víček, zblednutí spojivky, edém rohovky, rohovkové infiltráty, ablace zadní části sklivcové membrány (PVD)

Psychiatrické poruchy

Časté (>1/100, <1/10): deprese

Poruchy nervového systému

Časté (>1/100, <1/10): somnolence, bolest hlavy

Méně časté (>1/1000, <1/100): závratě, synkopa

Srdeční poruchy

Méně časté (>1/1000, <1/100): městnavé srdeční selhání, palpitace

Cévní poruchy

Časté (>1/100, <1/10): hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté (>1/1000, <1/100): rhinitis, suchost nosní sliznice

Gastrointestinální poruchy

Časté (>1/100, <1/10): sucho v ústech

Méně časté (>1/1000, <1/100): porucha chuti, nauzea, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté (>1/100, <1/10): edém očních víček, svědění očních víček, erytém očních víček

Méně časté (>1/1000, <1/100): kontaktní alergická dermatitida

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté (>1/100, <1/10): astenie

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, kdy je přípravek Combigan na trhu:

Poruchy oka

Není známo: rozmazané vidění

Srdeční poruchy

Není známo: Arytmie, bradykardie, tachykardie

Cévní poruchy

Není známo: Hypotenze

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: faciální erytém

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány u jedné ze složek přípravku a mohou se případně vyskytnout i po podání přípravku Combigan:

Brimonidin

Poruchy oka: iritis, iridocyclitis (uveitis anterior), miosis

Psychiatrické poruchy: insomnie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: syndrom horních dýchacích cest, dyspnoe

Gastrointestinální poruchy: gastrointestinální symptomy

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: systémové alergické reakce

Poruchy kůže a podkožní tkáň: kožní reakce včetně erytému, otoku tváře, pruritu, vyrážky a vasodilatace

V případech kdy byl brimonidin použit u novorozenců a dětí do 2 let jako součást léčby kongenitálního glaukomu byly hlášeny příznaky předávkování brimonidinem jako např. ztráta vědomí, letargie, somnolence, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanosa, bledost, poruchy dechu a apnoe (viz bod 4.3).

U dětí starších 2 let, zvláště u věkové skupiny 2-7 let a/nebo s hmotností menší nebo rovnou 20 kg byla hlášena zvýšená incidence a vážnost somnolence (viz bod 4.4).

Timolol

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky, používané v oftalmologii je přípravek Combigan (brimonidin tartarát/timolol) absorbován do systémového oběhu. Absorpce timololu může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u očních betablokátorů, a které se mohou případně objevit i po podání přípravku Combigan jsou uvedeny níže:

Poruchy imunitního systému: systémové alergické reakce včetně angioedému, urtikarie, lokalizovaného nebo generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktické reakce.

Poruchy metabolismu a výživy: hypoglykémie

Psychiatrické poruchy: insomnie, noční můry, ztráta paměti

Poruchy nervového systému: cerebrovaskulární příhoda, mozková ischemie, zvýšený výskyt příznaků a známek myastenien gravis, parestézie

Poruchy oka: keratitida, odchlípení chorioidey po filtračním zákroku (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití), snížená citlivost rohovky, korneální eroze, ptóza, diplopie

Srdeční poruchy: bolest na hrudi, otok, atrioventrikulární blokáda, srdeční zástava, srdeční selhání

Cévní poruchy: Raynaudův fenomén, syndrom studených rukou a nohou

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: bronchospasmus (především u pacientů s preexistujícím bronchospastickou chorobou), dyspnoe, kašel

Gastrointestinální poruchy: dyspepsie, bolest břicha, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáň: alopecie, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň: myalgie

Poruchy reprodukčního systému a prsu: sexuální dysfunkce, snížené libido

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: únava

Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty:

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9. Předávkování

Vzácné případy předávkování přípravkem COMBIGAN® u lidí nevedly k žádným nepříznivým výsledkům. Léčba předávkování má být podpůrná a symptomatická; musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta.

Brimonidin

Ophthalmické předávkování (Dospělí)

V hlášených případech jsou reakce podobné jako nežádoucí účinky, které jsou uvedeny výše.

Systémové předávkování následkem náhodného požití (Dospělí)

Informace ohledně náhodného požití brimonidinu u dospělých jsou velmi omezené. Jediný hlášený nežádoucí účinek byla hypotenze. Byla hlášena jako hypotenzní epizoda, která byla následována hypertenzí. Při perorálním předávkování jinými alfa₂-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, útlum dýchání a křeče.

Pediatrická populace

Byly také hlášené případy vážných nežádoucích účinků po náhodném požití přípravku Combigan dětmi. Jednalo se o symptomy deprese CNS, krátkodobé koma nebo poruchu vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, poruchy dechu a apnoe a vyžadovaly intenzivní péči, případně intubaci. U všech subjektů bylo hlášeno úplné odeznění příznaků během 6-24 hodin.

Timolol

Symptomy předávkování timololem jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, bolesti hlavy, závratě a zástava srdce. Studie pacientů ukázaly, že timolol nebyl urychleně dialyzován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Oftalmologika, antiglaukomatika, miotika, betablokátory – timolol, kombinace

ATC kód: S01ED 51

Mechanismus účinku

Přípravek Combigan se skládá ze dvou léčivých látek: brimonidin tartarátu a timolol maleátu. Tyto dvě látky snižují zvýšený nitrooční tlak (NT) doplňujícím se mechanismem účinku. Kombinovaný účinek vede k větší redukcí nitroočního tlaku ve srovnání s účinkem léčivé látky podávané zvlášť.

Nástup účinku přípravku Combigan je rychlý.

Brimonidin tartarát je agonista alfa-2 adrenergních receptorů, který je tisíckrát více selektivní vůči alfa-2 adrenoreceptorům než vůči alfa-1 adrenoreceptorům. Tato selektivita vede k absenci mydriázy a vazokonstrikce v mikrocévách souvisejících s lidským retinálním xenografem.

Brimonidin tartarát zřejmě snižuje NT zvýšením uveosklerálního výtoku a snížením tvorby komorové tekutiny.

Timolol je beta-1 a beta-2 neselektivní adrenergní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významnou vlastní sympatomimetickou, přímou myokardickou depresivní ani lokálně anestetickou (membrány stabilizující) aktivitu. Timolol snižuje NT snížením tvorby komorové tekutiny. Přesný mechanismus účinku není přesně objasněn, ale pravděpodobně jde o inhibici zvýšené cyklické AMP syntézy, způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

Klinický účinek

Ve třech kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích přípravku Combigan (dvakrát denně) vyvolal klinicky významné přídatné snížení denního NT ve srovnání s timololem (dvakrát denně) a brimonidinem (dvakrát nebo třikrát denně) podávaných v monoterapii.

Ve studii u pacientů s nedostatečně kontrolovaným NT po minimálně 3 týdny trvající monoterapii bylo pozorováno další snížení hodnot denního NT o 4,5, 3,3 a 3,5 mmHg během 3 měsíců léčby přípravkem Combiganem (2x denně), respektive timololem (2x denně) a brimonidinem (2x denně). V této studii mělo být signifikantní snížení nitroočního tlaku demonstrováno pouze na srovnání přípravku Combigan s brimonidinem, nikoli s timololem, přesto byl pozitivní trend pozorován v dalších případech. Shromážděná data ze dvou dalších studií prokázala statistickou převahu přípravku Combigan nad timololem.

Účinek přípravku Combigan na snížení NT vykazoval konzistentně neinferioritu v porovnání s kombinovanou léčbou brimonidinem a timololem (oba 2x denně).

Účinek přípravku Combigan na snížení NT se potvrdil v dvojitě zaslepených studiích trvajících 12 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Combigan

Plasmatické koncentrace brimonidinu a timololu byly zjištěny na základě zkřížené studie porovávající léčbu v monoterapii s léčbou přípravkem Combigan u zdravých jedinců. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly hodnot AUC pro brimonidin a timolol v monoterapii a kombinaci v přípravku Combigan. Střední plasmatické C_{max} hodnoty pro brimonidin a timolol byly po dávce přípravku Combigan 0,0327 respektive 0,406 ng/ml.

Brimonidine

Po očním podání 0,2% očních kapek u lidí jsou plazmatické koncentrace brimonidinu nízké. Brimonidin není ve značné míře metabolizován v lidském oku a vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 29 %. Průměrný poločas v systémovém oběhu u lidí byl po topické dávce přibližně 3 hodiny.

Po perorálním podání u lidí je brimonidin dobře absorbován a rychle eliminován. Podstatná část dávky (asi 74%) se vylučuje močí ve formě metabolitů během 5 dní, v moči nebylo zjištěno žádné nezměněné léčivo. *In vitro* studie používající zvířecí a lidská játra ukazují, že metabolismus je zprostředkován hlavně aldehydoxidázou a cytochromem P450. Systémová eliminace je zřejmě primárně zprostředkována hepatálním metabolismem.

Brimonidin se ve značné míře reverzibilně váže na melanin v očních tkáních bez nějakých neobvyklých účinků. Při absenci melaninu nedochází ke kumulaci.

Brimonidin není ve větším rozsahu metabolizován v oku.

Timolol

Po očním podání 0,5% roztoku pacientům, kteří podstoupili operaci šedého zákalu, byl vrchol plazmatických koncentrací v komorové tekutině 898 ng/ml dosažen 1 hodinu po podání. Část dávky byla systémově absorbována a nejvíce metabolizována v játrech. Poločas rozpadu v plazmě je asi 7 hodin. Timolol je částečně metabolizován játry a metabolity vylučovány ledvinami. Timolol není ve značné míře vázán plazmatickými proteiny.

5.3 Předklinické údaje, vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých komponent je dobře znám.

Předklinické údaje založené na farmakologických bezpečnostních studiích, opakované toxicitě, genotoxicitě, studiích karcinogenity neodhalily specifické riziko pro člověka. Další studie na opakovanou oční toxicitu prokázaly, že neexistuje žádné jiné riziko pro člověka.

Brimonidin

Brimonidin tartarát neměl žádné teratogenní účinky u zvířat, ale způsobil potraty u králíků a snížení postnatálního růstu u laboratorních potkanů při systémové expozici přibližně 37krát a 134krát vyšší než u lidí.

Timolol

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že betablokátory způsobují snížení průtoku umbilikální krve, snížení fetálního růstu, opožděnou osifikaci a zvýšení fetálních a postnatálních úmrtí, nepůsobí však teratogenně. Embryotoxicita u králíků a fetotoxicita u laboratorních potkanů se projevila u vysokých mateřských dávek timololu. Studie teratogenity u myší, laboratorních potkanů a králíků při perorálních dávkách timololu 4200krát vyšších než je denní dávka přípravku Combigan pro člověka ukázaly, že se nevyskytují žádné fetální malformace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný k úpravě pH
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců.

Po prvním otevření spotřebujte během 28 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílá LDPE lahvička s šroubovacím uzávěrem z polystyrénu.

Každá lahvička obsahuje 5 ml.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

64/486/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2005 / 30.3.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

16.9.2015