

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

COMBIGAN[®], 5 mg/mL + 2 mg/mL, kapi za oči, rastvor
INN: Timolol, brimonidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora sadrži:

5,0 mg timolola, što odgovara 6,8 mg timolol-maleata
2,0 mg brimonidin-tartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 0,05 mg/mL benzalkonijum-hlorida.
Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, zelenkasto-žuti do svetlo zelenkasto-žuti rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Snžavanje oćnog pritiska (IOP) kod pacijenata sa hroniĉnim glaukomom otvorenog ugla ili oćnom hipertenzijom, koji nedovoljno reaguju na lokalnu primenu beta-blokatora.

4.2. Doziranje i naĉin primene

Doziranje

Preporuĉena doza za odrasle (ukljuĉujuĉi i starije osobe)

Preporuĉena doza jeste jedna kap rastvora COMBIGAN u obolelo oko (oĉi) dva puta dnevno, u razmaku od približno 12 sati. Ukoliko se primenjuje više od jednog lokalnog oftalmološkog preparata, potrebno ih je primenjivati u razmaku od najmanje 5 minuta.

Primena kod oštećenja bubrežne i hepatiĉke funkcije

Lek COMBIGAN nije ispitan na pacijentima sa oštećenjem bubrežne i hepatiĉke funkcije. Stoga je potrebno biti posebno oprezan pri lećenju ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Lek COMBIGAN je kontraindikovano kod novorođenĉadi i odojĉadi (uzrasta ispod 2 godine) (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.8 i 4.9).

Bezbednost i efikasnost leka COMBIGAN kod dece i adolescenata (uzrasta od 2 do 17 godina) nije ustanovljena i zbog toga se njegova primena kod dece ili adolescenata ne preporuĉuje (videti takođe odeljak 4.4 i odeljak 4.8).

Naĉin primene

Kao i kod svih kapi za oči, da bi se smanjila moguća sistemska resorpcija, preporučuje se pritiskanje suzne kesice dva minuta kod unutrašnjeg očnog ugla (punktualna okluzija) ili zatvaranje očnih kapaka tokom dva minuta. Ovaj postupak treba izvesti odmah nakon ukapavanja svake kapi. Ovo može dovesti do smanjenja sistemskih neželjenih dejstava i povećanja lokalnog delovanja leka.

Kako bi se sprečila kontaminacija oka ili kapi za oči, vrh kapaljke ne sme da dođe u kontakt sa bilo kojom površinom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Reaktivne bolesti disajnih puteva, koje obuhvataju bronhijalnu astmu ili istoriju bronhijalne astme, tešku hroničnu opstruktivnu bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena nekontrolisan pejsmejkerom, očigledna srčana insuficijencija, kardiogeni šok.
- Primena kod novorođenčadi i male dece (uzrasta manje od 2 godine) (videti odeljak 4.8)
- Pacijenti koji primaju terapiju inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO).
- Pacijenti koji uzimaju antidepresive koji utiču na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta 2 godine i starija, posebno ona uzrasta 2-7 godina i/ili telesne mase ≤ 20 kg, trebalo bi veoma oprezno da se leče i pažljivo prate, zbog visoke incidence i ozbiljnosti pojave pospanosti. Bezbedna i efikasna primena leka COMBIGAN kod dece i adolescenata (uzrasta od 2 do 17 godina) nije ustanovljena (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.8).

Neki pacijenti su imali očne alergijske reakcije (alergijski konjunktivitis i alergijski blefaritis) kod primene leka COMBIGAN u kliničkim ispitivanjima. Alergijski konjunktivitis je primećen kod 5,2% pacijenata. Alergijski napad se obično javljao između 3 i 9 meseca, a ukupno je 3,1% pacijenata prestalo da koristi ovaj lek. Alergijski blefaritis povremeno se javljao (<1%). Ukoliko dođe do alergijskih reakcija, treba prekinuti sa primenom leka Combigan.

Zakasnele očne reakcije preosetljivosti prijavljene su sa primenom oftamološkog rastvora brimonidin-tartarata 0,2%, a neki izveštaji su bili povezani sa povećanjem IOP.

Lek COMBIGAN može da se sistemski resorbuje, poput drugih lokalno primenjenih oftalmoloških preparata. Nije primećeno povećanje sistemske resorpcije pojedinačnih aktivnih supstanci.

Zbog beta-adrenergičke komponente timolola, mogu da se pojave iste kardiovaskularne, plućne i druge neželjene reakcije, koje se javljaju kod sistemske primene beta-blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih dejstava leka nakon primene lokalnog oftalmološkog preparata je manja nego pri sistemske primeni leka. Da bi se smanjila sistemska resorpcija, videti odeljak 4.2.

Poremećaj srčanog rada

Nakon primene timolola prijavljene su srčane reakcije, retko, smrt povezana sa srčanom insuficijencijom. Pacijenti koji boluju od kardiovaskularnih bolesti (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i primaju hipotenzivnu terapiju beta-blokatorima trebalo bi posebno da se pregledaju i trebalo bi razmotriti terapiju drugim aktivnim supstancama. Pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjima trebalo bi da se prate zbog znakova pogoršanja ovih bolesti i zbog neželjenih reakcija.

Zbog svog negativnog dejstva na vreme provođenja, beta-blokatore treba veoma pažljivo davati pacijentima koji imaju srčani blok prvog stepena.

Kao i sa sistemskim beta-blokatorima, ako je neophodan prekid terapije kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca, terapiju treba postepeno ukidati da bi se izbegli poremećaji ritma, infarkt miokarda ili iznenadna srčana smrt.

Vaskularni poremećaji

Pacijente sa ozbiljnim poremećajima periferne cirkulacije (odnosno sa teškim oblicima Rejnoove bolesti ili Rejnoovog sindroma) treba veoma pažljivo lečiti.

Respiratorni poremećaji

Respiratorne reakcije, uključujući smrt usled bronhospazma kod pacijenata koji imaju astmu, prijavljene su nakon primene nekih oftalmoloških beta-blokatora.

Lek COMBIGAN treba oprezno koristiti kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) i samo ako potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik.

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-adrenergički blokatori treba oprezno da se primenjuju kod pacijenata koji su podložni spontanoj hipoglikemiji ili kod onih sa nestabilnim dijabetesom, pošto beta-blokatori mogu da maskiraju znake i simptome akutne hipoglikemije.

Hipertireoidizam

Beta-blokatori takođe mogu da maskiraju simptome hipertireoidizma.

Lek COMBIGAN se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa metaboličkom acidozom i nelečenim feohromocitomom.

Bolesti rožnjače

Oftalmološki beta-blokatori mogu da izazovu suvoću očiju. Pacijenti koji imaju oboljenja rožnjače treba oprezno da se leče.

Drugi beta-blokatori

Dejstvo na intraokularni pritisak ili poznata dejstva sistemskih beta-blokatora mogu da se pojačaju kada se timolol daje pacijentima koji već primaju neki sistemski beta-blokator. Ogovor ovih pacijenata mora se pažljivo pratiti. Upotreba dva lokalna beta-adrenergička blokatora nije preporučljiva (videti odeljak 4.5).

Anafilaktičke reakcije

Tokom uzimanja beta-blokatora, pacijenti koji u istoriji bolesti imaju pojavu atopije ili teških anafilaktičkih reakcija na različite alergene, mogu razviti jaču alergijsku reakciju pri ponovljenom izlaganju tim alergenima, a da pri tom ne odreaguju na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi pri lečenju anafilaktičkih reakcija.

Odvajanje horioidee

Odvajanje horioidee je prijavljeno kod primene terapije kojom se smanjuje stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon sprovedenih procedura filtracije.

Anestezija tokom operativnih zahvata

Oftalmološki lekovi iz grupe beta-blokatora mogu da blokiraju dejstvo sistemskih beta-agonista, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti obavešteni kada pacijent uzima timolol.

Konzervans u leku COMBIGAN, kapi za oči, benzalkonijum-hlorid, može da prouzrokuje iritaciju očiju. Kontaktna sočiva skinuti pre primene leka, i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da benzalkonijum-hlorid obezbojava kontaktna sočiva (dovodi do diskoloracije) mekih kontaktnih sočiva. Izbegavajte kontakt sa mekim kontaktnim sočivima.

Primena leka COMBIGAN nije ispitivana kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija sa brimonidin/timolol fiksnom kombinacijom.

Iako nisu sprovedene specifične studije interakcija sa lekom COMBIGAN, treba uzeti u obzir teoretsku mogućnost aditivnog ili potencirajućeg dejstva leka sa depresorima centralnog nervnog sistema (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Postoji mogućnost pojave aditivnih dejstava poput hipotenzije i/ili izražene bradikardije kada se kapi za oči, koje sadrže beta-blokatore, primenjuju istovremeno sa oralnom upotrebom blokatora kalcijumovih kanala, beta-blokatorima, antiaritmicima (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima ili gvanetidinom.

Takođe, nakon primene brimonidina, veoma retko (<1 u 10 000 slučajeva) su prijavljivani slučajevi hipotenzije. Stoga treba biti oprezan kod primene leka COMBIGAN sa sistemskim antihipertenzivima.

Povremeno je prijavljivana midrijaza, kod pacijenata gde su se istovremeno koristili oftalmološki beta-blokatori i adrenalin (epinefrin).

Beta-blokatori mogu povećati hipoglikemijsko dejstvo antidijabetika. Beta-blokatori mogu da maskiraju znake i simptome hipoglikemije (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U slučaju primene beta blokatora može biti potencirana hipertenzivna reakcija na iznenadno povlačenje klonidina.

Prijavljena je potencirana sistemska beta-blokada (npr. usporen srčani ritam, depresija) tokom kombinovanog lečenja inhibitorima enzima CYP2D6 (npr. hinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom.

Istovremena upotreba beta-blokatora sa anestetima može da oslabi kompenzacionu tahikardiju i poveća rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4), i zato anesteziolog mora da bude obavešten ukoliko pacijent koristi lek COMBIGAN.

Potreban je poseban oprez ukoliko se lek COMBIGAN koristi istovremeno sa kontrastnim sredstvima koja sadrže jod ili kod intravenske primene lidokaina.

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

Ne postoje dostupni podaci o vrednostima cirkulatornih kateholamina nakon primene leka COMBIGAN. Međutim, savetuje se oprez kod pacijenata koji uzimaju lekove koji mogu da utiču na metabolizam i preuzimanje cirkulišućih amina, npr. hlorpromazin, metilfenidat, rezepin.

Savetuje se oprez kod primene početnih (ili kod promene doza) doza sistemskih preparata koji se istovremeno koriste (bez obrzira na farmaceutski oblik), a koji mogu uzajamno da deluju sa alfa-adrenergičkim agonistima ili da ometaju njihove aktivnosti, npr. agonisti ili antagonisti adrenergičkih receptora (izoprenalin, prazosin).

Iako specifične studije interakcije sa lekovima nisu obavljene za lek COMBIGAN, mora se uzeti u obzir teoretska mogućnost dodatnog aditivnog sniženja intraokularnog pritiska pri primeni sa prostamidom, prostaglandinima, inhibitorom ugljene anhidraze i pilokarpinom.

- Brimonidin je kontraindikovan kod pacijenata koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) i kod pacijenata koji uzimaju antidepresive koji utiču na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin) (videti odeljak 4.3). Pacijenti koji su primali terapiju MAOI moraju da sačekaju da prođe 14 dana nakon prekida lečenja i započinjanja lečenja lekom COMBIGAN.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni brimonidin/timolol fiksne kombinacije kod trudnica. Lek COMBIGAN ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim ako nije neophodan. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2

Brimonidintartarat

Ne postoje adekvatni podaci za upotrebu brimonidin tartarata kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni visokih doza toksičnih za majku (videti odeljak 5.3 (Preklinički podaci o bezbednosti leka)). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Timolol

Studije sprovedene na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost pri primeni doza koje su značajno više nego što bi bile u kliničkoj praksi (videti odeljak 5.3).

Epidemiološke studije nisu otkrile malformativne efekte, ali prikazale su rizik od usporenog intrauterinog rasta, pri primeni beta-blokatora oralnim putem. Ukoliko su beta-blokatori primenjivani sve do porođaja, kod novorođenčadi su primećeni znaci beta blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija). Ukoliko se lek COMBIGAN primenjuje tokom trudnoće do samog porođaja, novorođenče se mora pažljivo pratiti tokom prvih dana života.

Dojenje

Brimonidintartarat

Nije poznato da li se brimonidin izlučuje u majčino mleko, ali se izlučuje u mleko ženke pacova.

Timolol

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mleko. Međutim, pri primeni terapijskih doza timolola u kapima za oči, malo je verovatno da će biti prisutna dovoljna količina u majčinom mleku, koja bi dovela do pojave kliničkih simptoma beta blokade kod novorođenčeta. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Lek COMBIGAN ne treba da primenjuju žene koje doje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek COMBIGAN ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Lek COMBIGAN može da prouzrokuje prolazno zamućenje vida, poremećaje vida, umor i/ili pospanost, što može da umanjí sposobnost prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Potrebno je da pacijent sačeka sa vožnjom ili upravljanjem mašinama dok ovi simptomi ne nestanu..

4.8. Neželjena dejstva

Na osnovu dvanaestomesečnih kliničkih ispitivanja najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek bile su konjunktivalna hiperemija (približno kod oko 15% pacijenata) i osećaj pečenja u oku (kod oko 11% pacijenata). Većina ovih neželjenih dejstava bila je blaga, a do prekida terapije dovela je samo u 3,4%, odnosno 0,5% pacijenata, u odnosu na ukupan broj slučajeva.

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva tokom kliničkih ispitivanja lekom COMBIGAN:

Poremećaji oka

Veoma često (>1/10): konjunktivalna hiperemija, osećaj pečenja.

Često (>1/100, <1/10): osećaj bockanja i svrab u očima, alergijski konjunktivitis, erozija rožnjače, površinski tačkasti keratitis, svrab u oku, konjunktivalna folikuloza, poremećaj vida, blefaritis, epifora, suvoća oka, iscedak iz oka, bol u oku, iritacija oka, osećaj stranog tela u oku.

Povremeno: (>1/1000, <1/100): pogoršanje oštine vida, konjunktivalni edem, folikularni konjunktivitis, alergijski blefaritis, konjunktivitis, mrlje na staklastom telu (floteri), astenopija (brzo zamaranje očiju), fotofobija (osetljivost na svetlo), hipertrofija papile, bol u kopcima, ljuštenje konjunktive, edem rožnjače, infiltrati rožnjače, vitrealno raslojavanje.

Psihijatrijski poremećaji

Često (>1/100, <1/10): depresija

Poremećaji nervnog sistema

Često (>1/100, <1/10) : pospanost, glavobolja

Povremeno (>1/1000, <1/100): vrtoglavica, sinkopa

Kardiološki poremećaji

Povremeno (>1/1000, <1/100): kongestivna srčana insuficijencija, palpitacije

Vaskularni poremećaji

Često (>1/100, <1/10): hipertenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno (>1/1000, <1/100): rinitis, suva sluzokoža nosa

Gastrointestinalni poremećaji

Često (>1/100, <1/10): suvoća usta

Povremeno (>1/1000, <1/100): poremećaj čula ukusa, mučnina, dijareja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često (>1/100, <1/10): edem očnih kapaka, svrab i eritem očnih kapaka

Povremeno (>1/1000, <1/100): kontakti alergijski dermatitis

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često (>1/100, <1/10): astenija

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije na lek otkako je lek COMBIGAN pušten u promet:

Poremećaji oka

Nepoznato: zamućen vid

Kardiološki poremećaji

Nepoznato: aritmija, bradikardija, tahikardija

Vaskularni poremećaji

Nepoznato: hipotenzija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: eritem lica

Dodatni neželjeni događaji koji su primećeni u vezi sa jednom od komponenata, koji potencijalno mogu da se dogode tokom primene leka COMBIGAN:

Brimonidin

Poremećaji oka: iritis, iridociklitis (uveitis anterior), mioza

Psihijatrijski poremećaji: nesаница

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: simptomi oboljenja gornjih disajnih puteva, dispneja

Gastrointestinalni poremećaji: gastrointestinalni simptomi

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: sistemske alergijske reakcije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: reakcije kože uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju.

U slučajevima gde se brimonidin koristio kao deo medicinskog lečenja urođenog glaukoma, kod novorođenčadi i odojčadi (uzrasta manjeg od 2 godine), koja su primala brimonidin, prijavljeni su simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bledilo, depresija disanja i apneja (videti odeljak 4.3).

Velika učestalost i ozbiljnost somnolencije prijavljena je kod dece uzrasta 2 godine i starijih, posebno kod one dece uzrasta 2-7 godina i/ili telesne mase ≤ 20 kg (videti odeljak 4.4).

Timolol

Poput drugih lokalnih oftalmoloških lekova, lek COMBIGAN (brimonidin/timolol) se resorbuje u sistemske cirkulaciju. Resorpcija timolola može prouzrokovati slične neželjene reakcije kao što je prikazano kod sistemskih beta-blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija na lek, nakon primene lokalnog oftalmološkog leka, niža je nego nakon sistemske primene. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti odeljak 4.2.

Dole su navedene dodatne neželjene reakcije koje su primećene kod primene oftalmoloških beta blokatora i mogu potencijalno da se pojave i pri primeni leka COMBIGAN.

Poremećaji imunskog sistema: sistemske alergijske reakcije koje uključuju angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, pruritus, anafilaktičku reakciju

Poremećaji metabolizma i ishrane: hipoglikemija

Psihijatrijski poremećaji: insomnija, noćne more, gubitak pamćenja

Poremećaji nervnog sistema: cerebrovaskularni događaj, cerebralna ishemija, povećanje znakova i simptoma miastenije gravis, parestezija

Poremećaji oka: keratitis, odvajanje sudovnjače oka nakon operativnog zahvata filtracije (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), smanjena kornealna osetljivost, erozija rožnjače, ptoza, diplopija

Kardiološki poremećaji: bol u grudima, edem, atrioventrikularni blok, srčani zastoj, srčana insuficijencija

Vaskularni poremećaji: Raynaud-ov fenomen, hladni dlanovi i stopala

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: bronhospazam (pretežno kod pacijenata kod kojih su prethodno zabeležena bronhospastična oboljenja), dispneja, kašalj

Gastrointestinalni poremećaji: dispepsija, abdominalni bol, povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: alopecija, psorijatični osip ili pogoršanje psorijaze, osip po koži

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: mijalgija

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki: seksualna disfunkcija, smanjen libido

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: umor

Neželjene reakcije prijavljene kod kapi za oči koje sadrže fosfate:

Slučajevi kalcifikacije rožnjače prijavljeni su vrlo retko u vezi sa upotrebom kapi za oči koje sadrže fosfate, kod nekih pacijenata sa značajno oštećenom rožnjačom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Retki izveštaji predoziranja lekom COMBIGAN kod ljudi, nisu doveli do nepovoljnog ishoda. Lečenje predoziranja obuhvata suportivnu i simptomatsku terapiju, kod pacijenata je potrebno održavati prohodnost disajnih puteva.

Brimonidin

Oftalmološko predoziranje (Odrasli):

U prijavljenim slučajevima, opisani događaji su generalno već bili navedeni u neželjenim reakcijama.

Sistemska predoziranje kao rezultat slučajnog gutanja (Odrasli)

Veoma su ograničene informacije vezane za slučajno gutanje brimonidina kod odraslih. Jedini neželjeni događaj prijavljen do danas bio je hipotenzija. Prijavljeno je da je hipotenzivna epizoda bila praćena epizodom hipertenzije. Prijavljeno je da oralno predoziranje drugim alfa-2-agonistima prouzrokuje simptome

kao što su hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija i epileptični napadi.

Pedijatrijska populacija

Izveštaji o ozbiljnim neželjenim dejstvima nakon nenamernog gutanja kapi za oči sa brimonidin tartaratom kod pedijatrijske populacije su objavljeni ili prijavljeni Allerganu. U ovim slučajevima deca su imala simptome depresije centralnog nervnog sistema, simptome tipične privremene kome ili stanja smanjene svesti, letargiju, somnolenciju, hipotoniju, bradikardiju, hipotermiju, bledilo, depresiju disanja i apneju, a u pojedinim slučajevima bila je neophodna hospitalizacija na odeljenju intenzivne nege sa intubacijom ako je bila indikovana. Kod sve dece je prijavljen potpuni oporavak, koji je nastupio obično unutar 6-24 sata.

Timolol

Simptomi sistemskog predoziranja timololom su: bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, glavobolja, vrtoglavica i zastoj rada srca. Jedna studija pacijenata pokazala je da se timolol ne može lako i brzo dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi u terapiji glaukoma i miotici, beta-adrenergički blokatori

ATC šifra: S01ED51

Mehanizam dejstva:

Lek COMBIGAN sadrži dve aktivne supstance: timolol-maleat i brimonidin-tartarat. Ove dve komponente smanjuju povećani intraokularni pritisak, komplementarnim mehanizmom delovanja a njihovo kombinovano delovanje rezultira dodatnim smanjenjem povećanog intrakranijalnog pritiska u poređenju sa primenom samo jedne od ove dve komponente. Lek COMBIGAN deluje vrlo brzo, odmah nakon primene.

Brimonidin-tartarat je agonista alfa-2 adrenergičkih receptora, koji je 1000 puta selektivniji prema alfa-2 adrenoreceptorima nego alfa-1 adrenoreceptorima. Rezultat ove selektivnosti dovodi do izostanka midrijaze i vazokontrikcije u malim krvnim sudovima povezanim sa ksenotransplantatima retine kod ljudi.

Smatra se da brimonidin-tartarat snižava povećani intraokularni pritisak povećanjem uveoskleralnog oticanja i smanjenjem stvaranja očne vodice (*humour aqueous*).

Timolol je neselektivni blokator beta1 i beta2 adrenergičkih receptora koji nema značajnu sopstvenu simpatomimetičku aktivnost, ne izaziva depresiju miokarda niti lokalnu anestetičku aktivnost (stabilizacijom membrane). Timolol smanjuje povećani intraokularni pritisak, smanjenim stvaranjem očne vodice. Precizan mehanizam dejstva nije jasno ustanovljen, ali verovatno se radi o inhibiciji povećane sinteze cikličnog AMP-a, uzrokovane endogenom beta-adrenergičnom stimulacijom.

Kliničko dejstvo

U tri kontrolisane, dvostruko slepe kliničke studije, lek COMBIGAN (primenjen dvaput dnevno) je dovelo do klinički značajnog aditivnog smanjenja srednjeg dnevnog povećanja intraokularnog pritiska u poređenju sa primenom timolola (dvaput dnevno) i brimonidina (dvaput ili tri puta dnevno), kao monoterapijom.

U studiji sa pacijentima kod kojih povećani intraokularni pritisak nije bio dovoljno kontrolisan bilo kojom monoterapijom tokom najmanje tronedeljnog uvodnog perioda, primećeno je dodatno smanjenje srednjeg dnevnog povećanog intraokularnog pritiska od 4,5 mmHg sa lekom COMBIGAN (dva puta dnevno), 3,3 mmHg sa timololom (dvaput dnevno) i 3,5 mmHg sa brimonidinom (dvaput dnevno) tokom 3 meseca lečenja. U ovoj studiji, značajno dodatno smanjenje povećanog intraokularnog pritiska moglo bi jedino da se prikaže u poređenju sa brimonidinom, ali ne i sa timololom. Međutim, primećen je pozitivan trend superiornosti pri praćenju u svim ostalim vremenskim tačkama. Iz udruženih podataka dobijenih iz druga dva istraživanja, primećena je statistička superiornost u poređenju sa timololom tokom celog trajanja istraživanja.

Uz to, efekat smanjenje povećanog intraokularnog pritiska pomoću leka COMBIGAN nije bio inferioran u odnosu na efekat koji se dobija istovremeno primenjenom terapijom brimonidina i timolola (oba dva puta dnevno).

U dvostruko slepim kliničkim studijama, dokazano je da se smanjenje povećanog intraokularnog pritiska primenom leka COMBIGAN može održati do 12 meseci.

5.2. Farmakokinetički podaci

COMBIGAN

Koncentracije brimonidina i timolola u plazmi određene su u ukrštenoj studiji, gde se poredila monoterapijska primena sa primenom leka COMBIGAN kod zdravih osoba. Ne postoje statistički značajne razlike između leka COMBIGAN i monoterapijskih tretmana kad se posmatraju površine ispod krive (PIK) brimonidina ili timolola. Srednje vrednosti C_{max} u plazmi za brimonidin i timolol, nakon primene leka COMBIGAN, bile su 0,0327, odnosno 0,406 nanograma/mL.

Brimonidin

Nakon okularne primene 0,2% rastvora kapi za oči kod ljudi, koncentracije brimonidina u plazmi bile su niske. Brimonidin se ne metaboliše u većoj meri u oku, a vezivanje za proteine plazme kod ljudi je približno 29%. Srednje poluvreme eliminacije leka u sistemske cirkulaciji bilo je približno 3 sata nakon lokalne primene kod muškaraca.

Nakon oralne primene kod ljudi, brimonidin se dobro resorbuje i brzo se eliminiše. Veći deo doze (oko 74% doze) izlučuje se u roku od pet dana u obliku metabolita putem urina, u kome nije dokazano prisustvo leka u nepromenjenom obliku. „*In vitro*” studije, gde su korištene životinjska i ljudska jetra, ukazuju da su za metabolizam većim delom odgovorni enzimi aldehid-oksidaza i citohroma P450. Iz navedenog sledi da je sistemska eliminacija primarno vezana za metabolizam jetre.

Brimonidin se u velikoj meri reverzibilno vezuje za melanin u tkivima oka, bez bilo kakvih neuobičajenih efekata. U odsustvu melanina ne dolazi do akumulacije.

Brimonidin se ne metaboliše u velikoj meri u očima kod ljudi.

Timolol

Nakon okularne primene 0,5% rastvora kapi za oči kod ljudi koji će biti podvrgnuti operaciji katarakte, jedan sat nakon primene maksimalna koncentracija timolola bila je 898 nanograma/mL u *humour aqueous*-u.. Deo doze se sistemski resorbuje, i u velikoj meri metaboliše u jetri. Poluvreme eliminacije timolola u plazmi je oko 7 sati. Timolol se delimično metaboliše u jetri i njegovi metaboliti se izlučuju putem bubrega. Timolol se ne vezuje za proteine u plazmi u značajnoj meri.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Bezbednosni profil okularno i sistemski primenjenih pojedinačnih komponenata je dobro ustanovljen. Tokom uobičajenih ispitivanja neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost po ljude, na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije pojedinačnih komponenata, kao ni pri studijama ispitivanja toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti. Dodatna ispitivanja toksičnosti pri ponovljenom doziranju pri okularnoj primeni leka COMBIGAN, takođe su pokazale da ne postoji specijalna opasnost po zdravlje ljudi.

Brimonidin

Brimonidin tartarat nije prouzrokovao ni jedan teratogeni efekat kod životinja, ali je dovodio do pobačaja kod kunića i postnatalnog zastoja rasta kod pacova pri sistemskom izlaganju dozama približno 37 do 134 puta većim od primenjenih tokom terapije kod ljudi.

Timolol

U ispitivanjima sprovedenim na životinjama, pokazalo se da beta blokatori dovode do smanjena protoka krvi kroz pupčanu vrpcu, redukciju rasta fetusa, odloženu osifikaciju, povećanje učestalosti fetalne i posturalne smrti, ali bez teratogenog efekta. Kod primene velikih doza timolola, primećena je embriotoksičnost (resorpcija) kod kunića i fetalna toksičnost (odložena osifikacija) kod pacova. Ispitivanja teratogenosti kod miševa, pacova i kunića, pri primeni oralnih doza timolola 4200 puta većih od dnevne doze leka COMBIGAN kod ljudi, nisu pružile nikakve dokaze o malformaciji kod fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid;
Natrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat;
Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;
Hlorovodonična kiselina 1N i/ ili Natrijum-hidroksid 1N (za podešavanje pH);
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 21 mesec

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Upotrebiti u roku od 28 dana

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica sa kapaljkom. Bočica je napravljena od polietilena niske gustine (LDPE), dok je zatvarač sa navojem ("closure") od "high impact" polistirena (HIPS). Bočica, kapaljka i zatvarač su bele boje usled dodataka titan dioksida. Oko zatvarača se nalazi sigurnosni prsten.

Jedna bočica sadrži 5 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa kapaljkom i Uputstvo za lek..

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALLERGAN D.O.O. BEOGRAD-SAVSKI VENAC
Maglajska 24, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Septembar, 2018.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.01.2013.
Datum obnove dozvole: 12.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.