

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Combigan, 2 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera:

2,0 mg winianu brymonidyny (*Brimonidini tartras*), co odpowiada 1,3 mg brymonidyny
5,0 mg tymololu (*Timololum*), co odpowiada 6,8 mg maleinianu tymololu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawiera benzalkoniowy chlorek w ilości 0,05 mg/ml.

Zawiera fosforany w ilości 10,58 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu).

Klarowny roztwór o kolorze zielonkawo-żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z przewlekłą jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem ocznym, u których odpowiedź na leki blokujące receptory beta-adrenergiczne stosowane miejscowo, jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w wieku podeszłym)

Zalecaną dawką jest jedna kropla produktu leczniczego Combigan do chorego oka (oczu), dwa razy na dobę, w odstępie około 12-godzinny.

Dzieci i młodzież

Combigan jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania, punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, punkt 4.8 Działania niepożądane i punkt 4.9 Przedawkowanie).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Combigan u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat). Dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 4.4, punkt 4.8 i punkt 4.9).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Combigan u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dlatego należy zachować ostrożność przy leczeniu tych pacjentów.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu zmniejszenia ewentualnego wchłaniania układowego zaleca się ucisnąć woreczek łzowy w okolicy przyśrodkowego kąta szpary powiekowej (ucisk punktowy) lub zamknąć powieki na dwie minuty. Należy to zrobić bezpośrednio po wkropleniu każdej kropli. Takie działanie pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększyć miejscową aktywność leku.

Aby zapobiec zakażeniu oka lub zanieczyszczeniu kropli do oczu, nie wolno dopuścić do kontaktu końcówki zakraplacza z jakąkolwiek powierzchnią.

Jeśli stosowany jest więcej niż jeden miejscowy produkt okulistyczny, poszczególne produkty należy zakraplać w odstępach co najmniej 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba dróg oddechowych z nadreaktywnością, w tym astma oskrzelowa występująca aktualnie lub w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego z blokiem zatokowo-przedsionkowym, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niewyrównany przez zastosowanie stymulatora serca, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Stosowanie u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.8).
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO).
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Dzieciom w wieku 2 lat i starszym, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała ≤ 20 kg, należy podawać lek ostrożnie przy dokładnej obserwacji, ze względu na wysoką częstość oraz nasilenie występowania senności. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Combigan u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8).

Zaburzenia oka

U niektórych pacjentów podczas badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Combigan występowały reakcje typu alergicznego ze strony oka (alergiczne zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie powiek). Alergiczne zapalenie spojówek występowało u 5,2% pacjentów. Początek objawów występował zazwyczaj pomiędzy 3 a 9 miesiącem. Ogólny wskaźnik przerwania leczenia z powodu reakcji alergicznej wynosił 3,1%. Alergiczne zapalenie powiek było zgłaszane niezbyt często ($<1\%$). W razie wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Combigan.

Po zastosowaniu winianu brymonidyny w postaci 0,2% roztworu do oczu były zgłaszane opóźnione reakcje nadwrażliwości ocznej. Niektóre zgłoszenia określono jako powiązane ze wzrostem ciśnienia wewnątrz oka.

Produktu leczniczego Combigan nie badano u pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta

Działania ogólnoustrojowe

Podobnie jak w przypadku innych leków do stosowania miejscowego do oka, substancje czynne produktu leczniczego Combigan mogą być wchłaniane układowo. Nie obserwowano nasilenia wchłaniania układowego poszczególnych substancji czynnych przy ich stosowaniu w skojarzeniu.

Ze względu na zawartość leku beta-adrenolitycznego, tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych ze strony układu krążenia oraz płuc, jakie obserwuje się przy stosowaniu ogólnym beta-adrenolityków. Przypadki występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka, są rzadsze niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. W celu ograniczenia występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

Zgłaszano przypadki działań niepożądanych ze strony serca, w tym rzadkie przypadki zgonów wskutek niewydolności serca po podaniu tymololu. U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) oraz niedociśnieniem, leczenie z użyciem beta-adrenolityków powinno zostać poddane krytycznej ocenie, należy brać pod uwagę zastosowanie alternatywnych metod leczenia. Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi powinni być obserwowani pod kątem objawów pogorszenia tych chorób oraz wystąpienia działań niepożądanych.

Z uwagi na negatywny wpływ na czas przewodzenia, należy zachować ostrożność podczas podawania beta-adrenolityków pacjentom z blokiem serca I stopnia.

Podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków stosowanych układowo, jeżeli istnieje konieczność przerwania stosowania leku u pacjentów z chorobą wieńcową, należy stopniowo zmniejszać dawkę w celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Combigan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami/chorobami krążenia obwodowego (ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu niektórych beta-adrenolityków stosowanych do oka zgłaszano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą.

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP, ang. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, produkt leczniczy Combigan powinien być podawany z zachowaniem szczególnej ostrożności i jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza korzyści z jego stosowania przeważają nad potencjalnym zagrożeniem.

Hipoglikemia/Cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy podawać ostrożnie pacjentom zagrożonym wystąpieniem samoistnej hipoglikemii albo z niewyrównaną cukrzycą (zwłaszcza cukrzycą chwiejną), ponieważ mogą one maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii.

Nadczynność tarczycy

Beta-adrenolityki mogą maskować objawy podmiotowe nadczynności tarczycy.

Produkt Combigan należy stosować ostrożnie u pacjentów z kwasicą metaboliczną i nieleczonym guzem chromochłonnym nadnerczy (pheochromocytoma).

Choroby rogówki

Beta-adrenolityki okulistyczne mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność podając lek pacjentom z chorobami rogówki.

Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz ogólnoustrojowe działanie związane z zablokowaniem receptorów beta-adrenergicznych może ulegać nasileniu, jeśli tymolol jest podawany pacjentom otrzymującym beta-adrenolityki podawane ogólnie. U takich pacjentów działanie leku powinno być uważnie monitorowane. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch beta-adrenolityków podawanych miejscowo do oka (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas przyjmowania beta-adrenolityków u pacjentów z atopią w wywiadzie albo z ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów w wywiadzie reakcja na ponowny kontakt z tymi alergenami może być nasiloną, może także występować brak reakcji na zwykłą dawkę adrenaliny, stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyńiówki

U pacjentów przyjmujących leki hamujące wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) zgłaszano odwarstwienie naczyńiówki po zabiegach filtracyjnych.

Znieczulenie ogólne

Beta-adrenolityki okulistyczne mogą hamować efekt działania beta-agonistów np. adrenaliny. Lekarz anestezjolog musi być poinformowany o tym, że pacjent stosuje tymolol.

Benzalkoniowy chlorek

Środek konserwujący zawarty w produkcie leczniczym Combigan, benzalkoniowy chlorek, może powodować podrażnienie oczu, objawy suchości oczu i może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki przy długotrwałym stosowaniu. Przed zastosowaniem leku należy zdjąć soczewki kontaktowe i nie zakładać ich przez 15 minut po zakropleniu. Wiadomo, że benzalkoniowy chlorek może zmienić kolor soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Combigan należy stosować ostrożnie u pacjentów z suchym okiem oraz u pacjentów z upośledzeniem rogówki. Pacjentów należy monitorować w przypadku przedłużonego stosowania.

Fosforany

Combigan zawiera fosforany, które w rzadkich przypadkach mogą powodować zmętnienie rogówki z powodu gromadzenia się wapnia podczas leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego zawierającego tymolol i brymonidynę z innymi lekami. Pomimo braku swoistych badań nad interakcjami między produktem leczniczym Combigan a innymi lekami, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające i znieczulające ogólnie).

Przy jednoczesnym stosowaniu beta-adrenolityków w postaci roztworu do oczu oraz doustnych leków blokujących kanał wapniowy, beta-adrenolityków, leków przeciwartmicyznych (w tym amiodaronu), glikozydów naparstnicy, leków parasympatykomimetycznych oraz guanetydyny istnieje możliwość działania addytywnego, prowadzącego do niedociśnienia i/lub znacznej bradykardii. Zgłaszano bardzo rzadkie (<1 na 10 000) przypadki hipotonii po podaniu brymonidyny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Combigan i leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ogólnym.

Podczas jednoczesnego stosowania do oka beta-adrenolityków i środków rozszerzających źrenicę, takich jak adrenalina (epinefryna), sporadycznie zgłaszano rozszerzenie źrenicy. Beta-adrenolityki mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Jednoczesne przyjmowanie beta-adrenolityków może nasilać reakcję nadciśnieniową po nagłym przerwaniu stosowania klonidyny.

Zgłaszano nasilenie układowego działania beta-adrenolitycznego (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja) podczas jednoczesnego przyjmowania tymololu i inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna).

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityku ze środkami znieczulającymi ogólnie może osłabić tachykardię wyrównawczą i zwiększyć ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Lekarz anestezjolog musi być poinformowany o tym, że pacjent przyjmuje produkt leczniczy Combigan.

Należy zachować ostrożność, jeżeli produkt leczniczy Combigan jest stosowany jednocześnie ze środkami kontrastowymi, zawierającymi jod albo z lidokainą podawaną dożylnie.

Cymetydyna, hydralazyna i alkohol mogą zwiększać stężenie tymololu w osoczu krwi.

Brak danych dotyczących stężenia katecholamin krążących we krwi po stosowaniu produktu leczniczego Combigan. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyt amin z krążenia, np. chlorpromazyny, metylfenidatu, rezerpiny.

Zaleca się ostrożność na początku leczenia lub w przypadku zmiany dawki leków działających ogólnie (bez względu na postać farmaceutyczną), które mogą wchodzić w interakcje z agonistami receptorów alfa-adrenergicznych lub zmieniać ich aktywność, np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych (np. izoprenalina, prazosyna).

Mimo, że nie przeprowadzono swoistych badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym Combigan a innymi lekami, należy brać pod uwagę teoretyczną możliwość nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie śródgałkowe przy jednoczesnym podawaniu prostamidów, prostaglandyn, inhibitorów anhidrazy węglanowej lub pilokarpiny.

Stosowanie brymonidyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory oksydazy monoaminowej (IMAO) lub leki przeciwdepresyjne wpływające na przekąźnictwo noradrenaliny (np. trójkcikliczne leki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3). Pacjenci, którzy przyjmowali inhibitor MAO, powinni odczekać 14 dni po zakończeniu jego stosowania, zanim rozpoczną leczenie produktem leczniczym Combigan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego zawierającego tymolol i brymonidynę u kobiet w okresie ciąży. Produktu leczniczego Combigan nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. W celu ograniczenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Winian brymonidyny

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania winianu brymonidyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród przy podawaniu leku w dużych dawkach, działających toksycznie na organizm matki (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Tymolol

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród przy dawkach znacznie większych od stosowanych w praktyce klinicznej (patrz punkt 5.3).

Badania epidemiologiczne nie wykazały działania w postaci powstawania wad rozwojowych, wykazały jednak ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego przy doustnym podawaniu beta-adrenolityków. Ponadto, u noworodków obserwowano objawy podmiotowe i przedmiotowe działania beta-adrenolitycznego (np. bradykardia, hipotonia, zaburzenia oddychania i hipoglikemia), w przypadkach, gdy beta-adrenolityki podawano do czasu porodu. Jeżeli produkt leczniczy Combigan jest podawany w ciąży aż do czasu porodu, należy starannie obserwować noworodka w pierwszych dniach życia.

Karmienie piersią

Winian brymonidyny

Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka ludzkiego, ale przenika do mleka karmiących samic szczura.

Tymolol

Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jest jednak mało prawdopodobne, by tymolol stosowany miejscowo do oka w zalecanej dawce, był wydzielany z mlekiem matki w stężeniu wystarczającym do wywołania objawów klinicznych u niemowlęcia. W celu ograniczenia wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Produktu leczniczego Combigan nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Combigan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Combigan może wywoływać przemijające niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia, uczucie zmęczenia i/lub senność, które mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd lub obsługiwał maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie danych z badań klinicznych z okresem obserwacji, wynoszącym 12 miesięcy stwierdzono, że do najczęstszych działań niepożądanych należały przekrwienie spojówek (około 15% pacjentów) oraz uczucie pieczenia w oku (około 11% pacjentów). W większości przypadków nasilenie objawów było łagodne. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiły odpowiednio jedynie 3,4% oraz 0,5%.

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Combigan zgłaszano następujące działania niepożądane produktu leczniczego Combigan:

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość definiowana jest następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Lista działań niepożądanych produktu leczniczego Combigan zgłoszonych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Combigan

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	Bardzo często	Przekrwienie spojówek Uczucie pieczenia
	Często	Uczucie klucia w oku Alergiczne zapalenie spojówek Nadżerka rogówki Powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki Świąd oka Przerost grudek chłonnych spojówek

		Zaburzenia widzenia Zapalenie powiek Nadmierne łzawienie Suchość oka Wydzielina z oka Ból oka Podrażnienie oka Uczucie obecności ciała obcego w oku
	Niezbyt często	Pogorszenie ostrości wzroku Obrzęk spojówki Grudkowe zapalenie spojówek Alergiczne zapalenie powiek Zapalenie spojówek Ogniskowe zmętnienia ciała szklanego Asthenopia (osłabienie ostrości widzenia) Światłowstręt Przerost brodawkowaty Ból powieki Zblednięcie spojówki Obrzęk rogówki Nacieki na rogówce Oddzielenie ciała szklanego
	Nieznana	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Często	Depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Senność Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy Omdlenia
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca Kołatanie serca
	Nieznana	Arytmia Bradykardia Tachykardia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Niedociśnienie
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa Suchość nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku Nudności Biegunka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Obrzęk powiek Świąd powiek Rumień powiek
	Niezbyt często	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
	Nieznana	Rumień twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Często	Stany osłabienia

Dodatkowe działania niepożądane, które były obserwowane podczas stosowania jednego ze składników i mogą wystąpić także w przypadku stosowania produktu leczniczego Combigan:

Tabela 2. Lista dodatkowych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania brymonidyny, które potencjalnie mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Combigan:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia oka</i>	Zapalenie tęczówki Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie przedniego błony naczyniowej oka) Zwężenie źrenicy oka
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsennaść/zaburzenia snu
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Objawy ze strony górnych dróg oddechowych Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Objawy żołądkowo-jelitowe
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Układowe reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość Reakcja skórna obejmująca rumień, obrzęk twarzy, świąd i wysypkę Rozszerzenie naczyń krwionośnych

U noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), które przyjmowały brymonidynę w leczeniu jaskry wrodzonej, zgłaszano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata świadomości, letarg, senność, obniżenie ciśnienia krwi, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica, błądź, depresja oddechowa i bezdech (patrz punkt 4.3).

Zgłaszano częste przypadki występowania senności o dużym nasileniu u dzieci w wieku 2 lat i starszych, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała ≤ 20 kg (patrz punkt 4.4).

Tymolol

Podobnie jak w przypadku innych leków do stosowania miejscowego do oka, substancje czynne produktu leczniczego Combigan (*Brimonidini tartras i Timololum*) mogą być wchłaniane układowo. Z uwagi na wchłanianie tymololu, mogą wystąpić takie same rodzaje działań niepożądanych, jakie obserwuje się przy stosowaniu ogólnym beta-adrenolityków.

Przypadki występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka, są rzadsze niż w przypadku podania ogólnoustrojowego. W celu ograniczenia występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych patrz punkt 4.2.

Tabla 3. Lista dodatkowych działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania beta-adrenolityków okulistycznych, które potencjalnie mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Combigan:

System Organ Class	Adverse reaction
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje alergiczne o charakterze ogólnoustrojowym, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa i uogólniona, świąd, reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipoglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsennaść Koszmary senne Utrata pamięci Halucynacje
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Udar naczyniowy mózgu Niedokrwienie mózgu Nasilenie objawów miastonii gravis Parestezje
<i>Zaburzenia oka</i>	Zapalenie rogówki

	Odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) Zapalenie spojówek Torbielowaty obrzęk płamki Zmniejszona wrażliwość rogówki Erozja rogówki Opadanie górnej powieki Podwójne widzenie Pseudopemfigoid Zmiany refrakcji
<i>Zaburzenia serca</i>	Ból w klatce piersiowej Obrzęk Blok przedsionkowo-komorowy serca Zatrzymanie akcji serca Niewydolność serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą oskrzelową) Dusznosc Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Niestrawność Ból brzucha Wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie Wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy Wysypka skórna
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Mialgia
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Zaburzenia sprawności seksualnej Obniżenie libido.
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Uczucie zmęczenia

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany:

U niektórych pacjentów z poważnym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Rzadkie przypadki przedawkowania produktu leczniczego Combigan u ludzi, nie skutkowały występowaniem działań niepożądanych. Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje leczenie wspomagające i objawowe; należy utrzymywać drożność dróg oddechowych pacjenta.

Brymonidyna

Przedawkowanie po podaniu do oka (dorośli):

Zgłaszane zdarzenia były tożsame z wymienionymi jako działania niepożądane.

Przedawkowanie układowe w następstwie przypadkowego spożycia (dorośli):

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące przypadkowego spożycia brymonidyny przez dorosłych pacjentów. Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym było obniżenie ciśnienia krwi. Po zgłoszonym epizodzie obniżenia ciśnienia krwi wystąpiło nadciśnienie „z odbicia”. Opisywano objawy doustnego przedawkowania innych alfa-2-agonistów, takie jak: niedociśnienie tętnicze, osłabienie, wymioty, letarg, uspokojenie polekowe, bradykardia, arytmia, zwężenie źrenic, bezdech, obniżone napięcie mięśni, hipotermia, zahamowanie oddechu i napad drgawkowy.

Populacja pediatryczna

Opublikowano albo zgłoszono poważne zdarzenia niepożądane po przypadkowym spożyciu brymonidyny przez pacjentów pediatrycznych. U tych osób występowały objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, zwykle przejściowa śpiączka lub zaburzenia przytomności, letarg, senność, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, bladość, zahamowanie oddychania i bezdech. Objawy te wymagały przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej oraz intubacji, o ile istniały wskazania. U wszystkich pacjentów zgłoszono pełne ustąpienie objawów, zwykle w ciągu 6 - 24 godzin.

Tymolol

Objawy układowego przedawkowania tymololu obejmują: bradykardię, hipotonię, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy i zatrzymanie akcji serca. Badanie z udziałem pacjentów wykazało, że tymolol nie podlega łatwo dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w okulistyce – leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę – beta-adrenolityki – tymolol, preparaty złożone,
Kod ATC: S01ED 51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Combigan zawiera dwie substancje czynne: winian brymonidyny i maleinian tymololu. Obie te substancje obniżają podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Ich mechanizmy działania uzupełniają się. Łączne działanie powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu do stosowania każdej z substancji czynnych osobno. Produkt leczniczy Combigan ma szybki początek działania.

Winian brymonidyny jest agonistą receptora alfa-2-adrenergicznego o 1000 razy bardziej wybiórczym działaniu na receptor alfa-2-adrenergiczny niż na receptor alfa-1-adrenergiczny. Wskutek tego wybiórczego działania nie dochodzi do rozszerzenia źrenicy i nie występuje skurcz naczyń włosowatych przeszerzających ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Uważa się, że winian brymonidyny zmniejsza ciśnienie śródgałkowe przez nasilenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową oraz zmniejszenie jej wytwarzania.

Tymolol jest niewybiórczym antagonistą receptorów beta-1 i beta-2-adrenergicznych. Nie ma on wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na mięsień sercowy ani działania znieczulającego miejscowo (stabilizującego błony komórkowe). Tymolol obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej. Dokładnego mechanizmu działania nie ustalono. Jest możliwe, że tymolol hamuje nasiloną syntezę cyklicznego AMP, spowodowaną przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

Działanie kliniczne

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z grupą kontrolną, z podwójnie ślełą próbą. W tych badaniach produkt leczniczy Combigan (stosowany dwa razy na dobę) powodował klinicznie istotne dodatkowe obniżenie średniego ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia w porównaniu z tymololem (podawanym dwa razy na dobę) oraz brymonidyną (stosowaną dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) w monoterapii.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe nie było wystarczająco wyrównane po okresie wstępnym, trwającym 3 tygodnie, w którym stosowano monoterapię, uzyskano dalsze obniżenie średniego ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia o 4,5, 3,3 oraz 3,5 mm Hg przy stosowaniu przez 3 miesiące odpowiednio produktu leczniczego Combigan (dwa razy na dobę), tymololu (dwa razy na dobę) lub brymonidyny (dwa razy na dobę). W badaniu tym, w najniższym punkcie wykresu, można było wykazać znamienne dodatkowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego jedynie w porównaniu do brymonidyny, ale nie można go było wykazać w porównaniu do tymololu. Niemniej jednak, wyniki z innych punktów czasowych potwierdzały zdecydowanie pozytywny trend terapii przy użyciu produktu leczniczego Combigan. Połączone dane z dwóch innych badań wykazały statystyczną przewagę w stosunku do tymololu trwającą przez cały czas.

Ponadto, działanie produktu leczniczego Combigan w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego było stale nie gorsze od uzyskiwanego przy leczeniu brymonidyną i tymololem (wszystkie leki stosowano dwa razy na dobę).

W badaniach z podwójnie ślełą próbą, działanie produktu leczniczego Combigan w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego utrzymywało się do 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Combigan

W skrzyżowanym badaniu z udziałem osób zdrowych porównano stosowanie brymonidyny i tymololu oraz produktu leczniczego Combigan. Oznaczono stężenia brymonidyny i tymololu w osoczu krwi. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pod względem AUC pomiędzy brymonidyną i tymololem stosowanymi w monoterapii lub w produkcie złożonym Combigan. Średnie stężenia maksymalne (C_{max}) w osoczu krwi po podaniu produktu leczniczego Combigan wynosiły odpowiednio 0,0327 i 0,406 ng/ml.

Brymonidyna

Po podaniu do oka w postaci kropli do oczu o stężeniu 0,2%, u ludzi zaobserwowano niskie stężenia brymonidyny w osoczu krwi. Brymonidyna nie jest w znacznym stopniu metabolizowana w oku u człowieka, a stopień wiązania z białkami osocza krwi wynosi około 29%. U człowieka po miejscowym podaniu leku średni pozorny okres półtrwania w krążeniu układowym wynosił około 3 godzin.

Brymonidyna po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i szybko wydalana. Większa część dawki (około 74%) jest wydalana w postaci metabolitów z moczem w ciągu pięciu dni. Nie wykryto w moczu leku w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wykonane na zwierzętach i hodowlach komórek wątroby ludzkiej wskazują, że metabolizm jest w dużym stopniu pośredniczony przez

oksydazę aldehydową i cytochrom P450. Stąd wydalanie z organizmu jest, jak się wydaje, związane głównie z metabolizmem w wątrobie.

Brymonidyna w znacznym stopniu wiąże się odwracalnie z melaniną tkanek oka, bez żadnych działań niepożądanych. Przy braku melaniny nie występuje gromadzenie się leku.

Brymonidyna nie jest metabolizowana w znacznym stopniu w oku ludzkim.

Tymolol

Po miejscowym podaniu tymololu w postaci kropli do oczu 0,5%, u pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu z powodu zaćmy, szczytowe stężenie w cieczy wodnistej wynosiło 898 ng/ml.

Obserwowano je po godzinie od podania leku. Część dawki jest wchłaniana do krążenia ogólnego i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 7 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany w wątrobie, a jego metabolity są wydalone przez nerki. Tymolol nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa każdej z substancji czynnych leku przy stosowaniu do oka i stosowaniu ogólnym jest dobrze znany.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania każdej z substancji, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Również dodatkowe badania toksycznego działania na oko po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego Combigan nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Brymonidyna

Winian brymonidyny nie miał działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, ale powodował poronienia u królików oraz zmniejszenie wzrostu w okresie pourodzeniowym u szczurów, u których ekspozycja układowa na lek była odpowiednio około 37 razy i około 134 razy większa od uzyskiwanej podczas terapii u ludzi.

Tymolol

W badaniach na zwierzętach wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez pępowinę, zmniejszają wzrost płodu, opóźniają kostnienie i zwiększają wskaźnik zgonów płodów i noworodków, ale nie mają działania teratogennego. Przy podawaniu tymololu matkom w dużych dawkach, u płodów obserwowano działania embriotoksyczne (resorpcja) u królików oraz fetotoksyczne (opóźnienie kostnienia) u szczurów. Badania nad działaniem teratogennym, przeprowadzone na myszach, szczurach i królikach, którym podawano tymolol w dawkach do 4200 razy większych od dawki dobowej u ludzi leczonych produktem leczniczym Combigan, nie wykazały obecności wad rozwojowych płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu wodorofosforan (V) siedmiowodny
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z polietylenu o niskiej gęstości z polistyrenowymi zakrętkami. Każda butelka ma pojemność 5 ml.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: opakowanie tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki po 5 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12076

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 lutego 2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 kwietnia 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2025