

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combigan

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

1 ml roztoku obsahuje:
2 mg brimonidini tartras, odpovídá 1,3 mg brimonidinum
5 mg timololum, odpovídá 6,8 mg timololi maleas

Pomocné látky viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok
Čirý, zelenožlutý 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 betablokátry.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka u dospělých (včetně starších pacientů)

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

Jako u všech očních kapek je ke snížení možné systémové absorpce doporučováno, aby slzný váček byl stlačen ve vnitřním očním koutku po dobu jedné minuty. To by mělo být provedeno okamžitě po vkápnutí každé kapky.

Použití u renální a hepatální insuficience

Combigan nebyl zkoušen u pacientů s renální nebo hepatální insuficiencí. Proto je při léčbě těchto pacientů nutná zvýšená opatrnost.

Použití u dětí a adolescentů

Combigan by neměl být používán u novorozenců. (viz bod 4.3 Kontraindikace a bod 4.9. Předávkování)

Bezpečnost a účinnost Combiganu u dětí a adolescentů nebyla dosud stanovena a proto se použití přípravku u dětí a adolescentů nedoporučuje. Aby nedošlo ke kontaminaci očí nebo očních kapek, je nutné zabránit kontaktu kapací špičky s okolím.

4.3 Kontraindikace

- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, závažné formy chronické obstrukční plicní choroby
- Sinusová bradykardie, druhý nebo třetí stupeň atrioventikulárního bloku, který není kontrolován pacemakerem, srdeční selhání, kardiogenní šok
- Použití u novorozenců
- Pacienti léčení inhibitory monoaminoxidázy
- Pacienti léčení antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin)
- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Podobně jako jiné lokálně aplikované oční přípravky může být Combigan systémově absorbován. Nebylo pozorováno zvýšení systémové absorpce jednotlivých léčivých látek. U některých pacientů se v klinických studiích při léčbě Combiganem 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 přerušení léčby u 3,1% pacientů.

Alergická blefaritida byla hlášena zřídka (<1%).

Pokud jsou pozorovány tyto alergické reakce, měla by být léčba Combiganem přerušena.

Kvůli přítomnosti beta-adrenergní složky-timololu se mohou vyskytnout podobné nežádoucí účinky v oblasti kardiovaskulárního a plicního systému jako při systémové léčbě betablokatory.

Zvýšená opatrnost je třeba u léčby pacientů s vážným či nestabilním a neléčeným kardiovaskulárním onemocněním. Před začátkem terapie by mělo být adekvátně zaléčeno srdeční selhávání. Pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze by měli být sledováni kvůli výskytu znaků srdečního selhávání a měla by být kontrolována jejich tepová frekvence.

Po podání timololmaleátu byly hlášeny reakce v oblasti kardiovaskulárního a respiračního systému, včetně úmrtí, která následovala po bronchospasmu u pacientů s astma bronchiale a vzácně též úmrtí spojené se srdečním selháním.

U pacientů s vážným renálním poškozením na dialýze byla léčba timololem doprovázena výraznou hypotenzí.

Timolol může ovlivnit kompenzační tachykardii a zvýšit riziko hypotenze, pokud je podán společně s anestetiky. Anesteziolog musí být o používání Combiganu informován.

Betablokatory mohou též zastírat znaky hyperthyreózy a způsobit zhoršení Prinzmetalovy angíny, závažných periferních i centrálních oběhových onemocnění a hypotenze.

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

Betablokatory by měly být podávány s opatrností pacientům s hypoglykemií nebo pacientům s nekontrolovaným diabetes mellitus (zvláště nestabilní formy), protože betablokatory mohou zastírat symptomy akutní hypoglykémie. Indikační znaky akutní hypoglykémie mohou být zastřeny, zvláště tachykardie, palpitace a pocení.

Combigan by měl být používán s opatrností u pacientů s depresí, cerebrální či koronární insuficiencí, Raynaudovým syndromem, ortostatickou hypotenzí či trombangitis obliterans.

Pacienti s atopií nebo vážnou anafylaktickou reakcí v anamnéze nemusí reagovat na běžnou dávku adrenalinu, použitou při léčbě anafylaktické reakce.

Podobně jako při systémové léčbě betablokátory by se léčba u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním měla vysazovat postupně, aby nedošlo k poruchám srdečního rytmu, infarktu myokardu nebo náhlému úmrtí.

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

Konzervační přípravek obsažený v Combiganu, bernzalkoniumchlorid, 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 benzalkoniumchlorid zabarvuje měkké kontaktní čočky.

Je třeba vhnout se kontaktu přípravku s měkkými kontaktními čočkami.

Combigan nebyl studován u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Pokud jsou oční kapky s timololem podávány současně s blokátory kalciového kanálu, guanethidinem, betablokátory, antiarytmiky, digitálními glykosidy nebo parasymptomimetiky mohou způsobit vedlejší účinky jako hypotenzi a/nebo příznaky bradykardie.

Po aplikaci brimonidinu jsou velmi vzácně (méně než 1 z 10 000) hlášeny případy hypotenze. Je proto doporučována opatrnost při současném podání Combiganu a systémových antihypertenziv.

Ačkoli má timolol pouze malý efekt na velikost zornic, byla hlášena příležitostně mydriáza, a to když byl timolol používán spolu s léky s mydriatickým efektem, jako je adrenalin.

Betablokátory mohou zvýšit hypoglykemický efekt antidiabetik. Betablokátory mohou zastírat 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.

Potencující účinek systémových betablokátorů (např. snížení tepové frekvence) byl hlášen při kombinované léčbě s quinidinem a timololem. Možným důvodem je quinidinová inhibice metabolismu timololu prostřednictvím P450 enzymu, CYP2D6.

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 Combigan.

Opatrnosti je třeba, pokud je 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 Combiganu. Přesto se však doporučuje opatrnost u pacientů užívajících léky, které mohou ovlivnit metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů např. chlorpromazin, metylfenidát, 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 Combiganu 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.

Současné podávání inhibitorů monoaminoxidázy je kontraindikováno(viz bod 4.3.).

Pacienti,kteří byli podrobeni léčbě inhibitory monoaminoxidázy, by měli 14 dní po přerušení léčby počkat, než u nich bude zahájena léčba Combiganem.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují údaje pro použití Combiganu těhotnými ženami.

Brimonidin tartrát

Nejsou dostupné údaje z podávání přípravku těhotným ženám.

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách v graviditě.(viz bod 5.3.

Předklinické údaje,vztahující se k bezpečnosti).

Timolol

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale ukázaly na riziko retardace intrauterinního růstu a to, pokud jsou betablokátory podávány perorálně.

Navíc byly symptomy betablokády (např. bradykardie, hypotenze , respirační tíseň a hypoglykémie) pozorovány u novorozenců,když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu.

Pokud je Combigan podáván matce až do doby porodu , novorozenci by měli být první den po narození pečlivě monitorováni.

Studie s timololem na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu v dávkách signifikantně vyšších, než by byly používány v klinické praxi(viz bod 5.3.Předklinické údaje,vztahující se k bezpečnosti).

Combigan by neměl být používán během těhotenství, pokud to není bezpodmínečně nutné.

Kojení

Timolol se vylučuje do mateřského mléka. Brimonidin tartrát se vylučuje do mléka laboratorních potkanů, ale není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka.

Combigan by neměl být používán u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Combigan má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Combigan může způsobovat přechodně rozmazané vidění, únavu a/nebo ospalost, která může zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacient by měl 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 jen u 3,4% respektive 0,5 % pacientů.

Následující nežádoucí účinky hlášené během klinických studií s Combiganem.

Oční poruchy

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

Časté (>1/100, <1/10): pocit bodání v očích, svědění očí, alergická konjunktivitída, konjunktivální folikuly, zrakové poruchy, blefaritída, epiphora, eroze rohovky, superficiální tečkovitá keratitída, 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, záněty ve sklivci, astenopie, fotofobie, papilární hypertrofie, bolest víček, zblednutí spojivky, edém rohovky, rohovkové infiltráty, ablace zadněsklivcové 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): kongestivní 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): neobvyklé chutě

Poruchy kůže a podkoží

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

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

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce

Časté (>1/100, <1/10): astenie

Abnormální klinické a laboratorní nálezy

Časté (>1/100, <1/10): abnormální LFTs

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

Brimonidin

Oční poruchy: iritis, miosis

Psychiatrické poruchy: insomnie

Srdeční poruchy: arytmie (včetně tachykardie a bradykardie)

Cévní poruchy: hypotense

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

Gastrointestinální poruchy: gastrointestinální symptomy

Celkové a jiné nezařazené poruchy: systémové alergické reakce

Timolol

Oční poruchy: snížená citlivost rohovky, diplopie, ptosis, ablace chorioidei (po fitrační operaci), refrakční změny (v některých případech po vysazení miotické terapie)

Psychiatrické poruchy: insomnie, špatné sny, snížené libido

Poruchy nervového systému: ztráta paměti, prohloubení příznaků myastenia gravis, parestézie, mozková ischemie

Ušní poruchy: tinnitus

Srdeční poruchy: srdeční blok, zástava srdce, arytmie, bradykardie

Cévní poruchy: hypotense, mozková příhoda, klaudikace, Raynaudsův syndrom, studené ruce a nohy

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

Gastrointestinální poruchy: nausea, průjem, dyspepsie

Poruchy kůže a podkoží: alopecie, psoriasiformní vyrážka nebo exacerbace psoriasis

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: systémový lupus erythematosus

Poruchy ledvin a močových cest: Peyronieho onemocnění

Celkové a jiné nezařazené poruchy: otoky, bolest na hrudi

4.9 Předávkování

Nejsou žádná dostupná data týkající se předávkování Combiganem

Brimonidin

U několika novorozenců, kterým byl podáván brimonidin jako součást léčby kongenitálního glaukomu byly hlášeny příznaky předávkování brimonidinem jako hypotenze, bradykardie, hypotermie a apnoe. Při perorálním předávkování jinými alfa-2-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, asténie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, útlum dechu a křeče.

Timolol

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

Pokud dojde k předávkování, léčba by měla být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Oftalmologikum, antiglaukomatikum, miotikum, betablokátor – timolol, kombinace

ATC kód: S01ED 51

Mechanismus účinku

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

Brimonidin tartrát 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 mikrocévkách souvisejících s lidským retinálním xenografem.

Brimonidin tartrát 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 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 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 Combiganem (2x denně), respektive timololem (2x denně) a brimonidinem (2x denně).

V této studii mělo být signifikantní snížení nitroočního tlaku demonstrováno pouze na srovnání Combiganu s brimonidinem, nikoli s timololem, přesto byl pozitivní trend pozorován v dalších případech.

Shromážděná data ze dvou dalších studií prokázala statistickou převahu Combiganu nad timololem. Efekt snížení NT u Combiganu byl obdobný jako u kombinované léčby brimonidinem a timololem (oba 2x denně).

Účinek Combiganu 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 porovnávající léčbu v monoterapii s léčbou Combiganem u zdravých jedinců. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly hodnot AUC pro brimonidin a timolol v monoterapii a kombinaci v Combiganu. Střední plasmatické C max hodnoty pro brimonidin a timolol byly po dávce Combiganu 0,0327 respektive 0,406ng/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 značně a 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 78 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 tartrát neměl žádné teratogenní účinky u zvířat, ale způsobil potraty u králíků a snížení postnatálního růstu u laboratorních potkanů při systémové expozici přibližně 37 krát a 134 krát vyšší než se vyskytuje 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 na teratogenitu u myši, laboratorních potkanů a králíků při perorálních dávkách timololu 4200 krát vyšších než je denní dávka Combiganu 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 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/486/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.2.2006