

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține:

- tartrat de brimonidină 2,0 mg, echivalent cu brimonidină 1,3 mg
- timolol 5,0 mg, sub formă de maleat de timolol 6,8 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține clorură de benzalconiu 0,05 mg/ml.

Conține fosfați 10,58 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, de culoare galben-verzuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea tensiunii intraoculare (TIO) la pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis sau cu hipertensiune oculară care nu răspund suficient la beta-blocante cu administrare topică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Recomandări de scheme terapeutice la adulți (inclusiv la vârstnici)

Doza recomandată este de o picătură de Combigan în ochiul afectat (ochii afectați) de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.

Utilizarea la copii și adolescenți

Combigan este contraindicat la nou-născuți și sugari (cu vârsta sub 2 ani) (vezi pct. 4.3

Contraindicații, pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, pct. 4.8 Reacții adverse și pct. 4.9 Supradozaj).

Siguranța și eficacitatea Combigan la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) nu au fost stabilite și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la copii sau adolescenți (vezi și pct. 4.4, pct. 4.8 și pct. 4.9).

Utilizarea în caz de insuficiență renală și insuficiență hepatică

Nu s-a studiat utilizarea Combigan la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. De aceea, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării tratamentului la acești pacienți.

Mod de administrare

Similar altor picături oftalmice, pentru a reduce posibila absorbție sistemică, se recomandă ca sacul lacrimal să fie comprimat la nivelul unghiului palpebral (ocluzia canalului nazo-lacrimal) sau ca pleoapele să fie închise timp de două minute. Această manevră trebuie efectuată imediat după administrarea fiecărei picături. Acest lucru poate conduce la o scădere a reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale.

Pentru a preveni contaminarea ochiului sau a picăturilor oftalmice, nu atingeți nicio suprafață cu vârful picurător.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare oftalmică topică, diferitele medicamente trebuie instilate la intervale de cel puțin 5 minute.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hiperreactivitate bronșică, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, afecțiuni pulmonare obstructive cronice severe.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei, în absența unui stimulator cardiac, insuficiență cardiacă simptomatică, șoc cardiogen.
- Utilizarea la nou-născuți și sugari (cu vârsta sub 2 ani) (vezi pct. 4.8)
- Pacienți cărora li se administrează tratament antidepresiv cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO).
- Pacienți cu tratament antidepresiv care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu, antidepresive triciclice și mianserină)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii și adolescenți

Copiii cu vârsta de 2 ani și peste, în special cei cu vârsta cuprinsă între 2 și 7 ani și/sau cu greutate corporală ≤ 20 kg, trebuie tratați cu precauție și trebuie monitorizați cu atenție din cauza incidenței mari și a severității somnolenței. Siguranța și eficacitatea Combigan la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani) nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Tulburări oculare

În studiile clinice, unii pacienți au prezentat o reacție oculară de tip alergic (conjunctivită alergică și blefarită alergică) la Combigan. Conjunctivita alergică a fost constatată la 5,2% din pacienți. Debutul a avut loc, de obicei, într-un interval de timp între 3 și 9 luni, conducând la o rată globală a întreruperii participării de 3,1%. Blefarita alergică a fost raportată mai puțin frecvent (<1%). Dacă sunt observate reacții alergice, tratamentul cu Combigan trebuie întrerupt.

În cazul tartratului de brimonidină 0,2% soluție oftalmică, au fost raportate reacții întârziate de hipersensibilitate oculară, în privința unora considerându-se că sunt asociate cu o creștere a TIO. Nu s-a studiat utilizarea Combigan la pacienții cu glaucom cu unghi închis.

Efecte sistemice

Similar altor medicamente oftalmice administrate topic, Combigan se poate absorbi sistemic. Nu s-a observat nicio intensificare a absorbției sistemice a substanțelor active individuale. Din cauza componentei cu activitate beta-adrenergică, timololul, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare, precum și alte reacții adverse observate în cazul beta-blocanților adrenergice administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace

Au fost raportate reacții adverse de natură cardiacă asociate tratamentului cu timolol, inclusiv rare rapoarte de deces datorate insuficienței cardiace. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, coronaropatii, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și tratament hipotensor cu beta-blocante trebuie evaluați atent și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru evidențierea semnelor de agravare a acestor afecțiuni și de apariție a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții cu bloc cardiac de gradul întâi.

Similar beta-blocantelor, în cazul în care se impune întreruperea tratamentului la pacienții cu coronaropatii, medicația trebuie retrasă treptat pentru a evita tulburări ale ritmului cardiac, infarctul miocardic sau decesul subit.

Tulburări vasculare

Pacienții cu dereglare/tulburări severe ale circulației periferice (și anume forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu precauție.

Tulburări respiratorii

În urma administrării anumitor beta-blocante de uz oftalmic s-au raportat reacții adverse respiratorii, inclusiv reacții adverse letale, provocate de bronhospasm la pacienții cu astm bronșic.

Combigan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice (APOC) ușoare/moderate și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Hipoglicemie/diabet zaharat

Beta-blocantele trebuie administrate cu precauție la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Hipertiroidism

Beta-blocantele pot masca și semnele hipertiroidismului.

Combigan trebuie administrat cu precauție la pacienții cu acidoză metabolică și feocromocitom netratat.

Afecțiuni ale corneei

Beta-blocantele de uz oftalmic pot determina xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu precauție.

Alți agenți beta-blocanți

Efectul asupra tensiunii intraoculare sau reacțiile cunoscute de blocare sistemică a receptorilor beta-adrenergici pot fi accentuate când timololul este administrat pacienților care primesc deja un agent beta-blocant administrat sistemic. Răspunsul acestor pacienți trebuie urmărit cu atenție. Nu este recomandată administrarea topică a două blocante ale receptorilor beta-adrenergici (vezi pct. 4.5).

Reacții anafilactice

Este posibil ca în timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni să reacționeze mai rapid la contactul repetat cu acești alergeni și să nu răspundă la doza uzuală de adrenalină utilizată în tratamentul reacțiilor anafilactice.

Dezlipire de coroidă

Dezlipirea coroidă a fost raportată odată cu administrarea tratamentului de diminuare a umorii apoase (de exemplu, timolol, acetazolamidă) în urma procedurilor de filtrare.

Anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale beta-agoniștilor, de exemplu ale adrenalinei. Medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează timolol.

Clorură de benzalconiu

Conservantul din compoziția Combigan, clorură de benzalconiu, poate provoca iritație oculară, simptome de xeroftalmie, iar utilizarea îndelungată poate afecta filmul lacrimal și suprafața corneei. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrare și pot fi reaplicate după minim 15 minute. Se cunoaște despre clorura de benzalconiu că modifică culoarea lentilelor de contact moi. Contactul cu lentilele de contact moi trebuie evitat.

Combigan trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților cu simptome de xeroftalmie sau la pacienții cu afecțiuni ale corneei. Pacienții trebuie monitorizați în cazul unei utilizări îndelungate.

Conținut de fosfați

Combigan conține fosfați care, în cazuri rare, pot să determine opacifieri la nivelul corneei, din cauza formării de depozite de calciu în timpul tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile folosind o combinație fixă brimonidină/timolol.

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu Combigan, trebuie luată în considerare posibilitatea unui efect aditiv sau de potențare în cazul utilizării concomitente cu deprimantele SNC (alcool, barbiturice, opiacee, sedative sau anestezice).

Când se administrează soluții oftalmice beta-blocante concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, blocante ale receptorilor beta-adrenergici, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice sau guanetidină, administrate oral, există posibilitatea apariției de efecte adverse aditive având ca rezultat hipotensiune arterială și/sau bradicardie accentuată. De asemenea, după administrarea de brimonidină, s-au raportat cazuri foarte rare (<1 din 10000) de hipotensiune arterială. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu Combigan a antihipertensivelor sistemice.

În urma utilizării concomitente a beta-blocanților oftalmice și a adrenalinei (epinefrină), ocazional, a fost raportată midriază. Beta-blocanții pot crește efectul hipoglicemic al agenților antidiabetici. Beta-blocanții pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Efectul hipertensiv rezultat în urma întreruperii bruște a tratamentului cu clonidină poate fi potențat în cazul administrării de beta-blocante.

În timpul tratamentului combinat cu inhibitori CYP2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol, a fost raportată blocarea sistemică accentuată a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu, scăderea frecvenței cardiace, depresie).

Utilizarea concomitentă a unui beta-blocant și a anestezicelor poate atenua tahicardia compensatorie și crește riscul de hipotensiune (vezi pct. 4.4) și, de aceea, medicul anestezist trebuie să fie informat în cazul în care pacientului i se administrează Combigan.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu Combigan a substanțelor de contrast ce conțin iod sau a lidocainei administrată intravenos.

Cimetidina, hidralazina și alcoolul etilic pot crește concentrațiile plasmatice de timolol.

Nu există date cu privire la concentrația plasmatică a catecolaminelor circulante după administrarea de Combigan. Totuși, se recomandă precauție la pacienții tratați cu medicamente care pot influența metabolizarea și recaptarea aminelor circulante, de exemplu, clorpromazină, metilfenidat, rezerpină.

Se recomandă prudență atunci când se începe tratamentul (sau se modifică doza) medicamentelor sistemice (indiferent de forma farmaceutică) care pot interacționa cu agoniștii α -adrenergici sau care interferează cu activitatea lor, de exemplu, agoniștii sau antagoniștii receptorilor adrenergici, de exemplu, (izoprenalină, prazosin).

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu Combigan, trebuie luată în considerare posibilitatea unui efect aditiv sau de potențare a TIO în cazul utilizării concomitente cu prostamide, prostaglandine, inhibitori ai anhidrazei carbonice și pilocarpină.

Brimonidina este contraindicată la pacienții cărora li se administrează tratament cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO) și la pacienții cu tratament antidepressiv care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu, antidepressive triciclice și mianserină), (vezi pct. 4.3). Pacienții care au urmat tratament cu Inhibitori de MAO trebuie să aștepte 14 zile după întreruperea acestui tratament înainte de a începe administrarea tratamentului cu Combigan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea combinației fixe brimonidină/timolol la gravide. Combigan nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care este absolut necesar. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Tartratul de brimonidină

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind expunerea la tartratul de brimonidină în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze materno-toxice mari (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță). Riscul potențial la oameni nu este cunoscut.

Timolol

Studiile cu timolol la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze semnificativ mai mari decât cele care se folosesc în practica clinică (vezi pct. 5.3). Studiile epidemiologice nu au evidențiat niciun efect teratogen, dar au pus în evidență un risc de întârziere a creșterii intrauterine când beta-blocantele se administrează pe cale orală. În plus, atunci când beta-blocantele s-au administrat până în momentul nașterii, la nou-născuți s-au observat semne și simptome de blocare a receptorilor beta-adrenergici (de exemplu bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie). În cazul administrării de Combigan până în momentul nașterii, nou-născuții trebuie monitorizați atent în primele zile de viață.

Alăptarea

Tartratul de brimonidină

Nu se cunoaște dacă brimonidina se excretă în laptele uman, dar se excretă în laptele femelelor de sobolan.

Timolol

Beta-blocantele se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol din picăturile oftalmice este puțin probabilă prezența în laptele uman a unei cantități suficiente care să producă simptome clinice de blocare a receptorilor beta-adrenergici la sugari. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2

Combigan nu trebuie utilizat de femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Combigan are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Combigan poate provoca încețoșarea tranzitorie a vederii, tulburări de vedere, oboseală și/sau stare de somnolență, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientul trebuie să aștepte până când aceste simptome dispar înainte de a conduce sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pe baza datelor clinice colectate timp de 12 luni, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost hiperemia conjunctivală (la aproximativ 15% dintre pacienți) și senzația de arsură în interiorul ochiului (la aproximativ 11% dintre pacienți). Majoritatea acestor reacții au fost ușoare și au condus la rate ale întreruperii tratamentului de doar 3,4% și, respectiv, 0,5%.

Următoarele reacții adverse s-au raportat în timpul studiilor clinice cu Combigan:

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Au fost utilizați următorii termeni pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Tulburări oculare

Foarte frecvente : hiperemie conjunctivală, senzație de arsură

Frecvente : senzație de înțepătură la nivelul ochiului, conjunctivită alergică, eroziune corneeană, cheratită punctiformă superficială, prurit ocular , foliculi conjunctivali, tulburări de vedere, blefarită, epiforă, xeroftalmie, secreții oculare, dureri oculare, iritație la nivel ocular, senzație de corp străin

Mai puțin frecvente : scăderea acuității vizuale, edem conjunctival, conjunctivită foliculară, blefarită alergică, conjunctivită, flocoane vitroase, astenopie, fotofobie, hipertrofie papilară, durere la nivelul pleoapei, albirea conjunctivei, edem cornean, infiltrări ale corneei, dezlipire vitroasă

Tulburări psihice

Frecvente : depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente : somnolență, cefalee

Mai puțin frecvente : amețeli, sincopă

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente : insuficiență cardiacă congestivă, palpitații

Tulburări vasculare

Frecvente : hipertensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente : rinită, uscăciune nazală

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente : xerostomie

Mai puțin frecvente : tulburări ale gustului, greață, diaree.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente : edem palpebral, prurit palpebral, eritem palpebral

Mai puțin frecvente : dermatită alergică de contact

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente : astenie

De la punerea pe piață a Combigan s-au raportat următoarele reacții adverse la medicament:

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: vedere încețoșată

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: aritmie, bradicardie, tahicardie

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială

Afecțiuni cutanate:

Cu frecvență necunoscută: eritem facial

Reacțiile adverse suplimentare care s-au observat după administrarea uneia dintre componente și care pot să apară și după administrarea de Combigan:

Brimonidină

Tulburări oculare: irită, iridociclită (uveită anterioară), mioză

Tulburări psihice: insomnie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: simptome respiratorii la nivelul tractului respirator superior, dispnee

Tulburări gastro-intestinale: simptome gastro-intestinale

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: reacții alergice sistemice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: reacții la nivelul pielii, inclusiv eritem, edem facial, prurit, erupții cutanate tranzitorii și vasodilatație

În cazurile în care brimonidina a fost utilizată ca parte a tratamentului medical al glaucomului congenital, simptome de supradozaj, cum ar fi pierderea conștienței, letargie, somnolență, hipotensiune arterială, hipotonie, bradicardie, hipotermie, cianoză, paloare, detresă respiratorie și apnee au fost raportate la nou-născuții și sugarii (cu vârsta sub 2 ani) cărora li s-a administrat brimonidină (vezi pct. 4.3).

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, în mod special la aceia cu vârsta între 2 și 7 ani și/sau cu greutatea ≤ 20 kg, a fost raportată o severitate și incidență mare a somnolenței (vezi pct. 4.4).

Timolol

Similar altor medicamente oftalmice administrate topic Combigan (tartrat de brimonidină/ timolol) se absoarbe în circulația sistemică. Absorbția timololului poate provoca reacții adverse similare observate în cazul agenților beta-blocanți administrați sistemic.

Incidența reacțiilor adverse sistemice în urma administrării topice oftalmice este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru a scădea absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Mai jos sunt prezentate reacții adverse suplimentare care au fost observate în cazul beta-blocanților oftalmici și care pot apărea și în cazul Combigan:

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, erupții cutanate localizate și generalizate, prurit, reacții anafilactice

Tulburări metabolice: hipoglicemie

Tulburări psihice: insomnie, coșmaruri, amnezie, halucinații

Tulburări ale sistemului nervos: accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, accentuarea semnelor și simptomelor de miastenia gravis, parestezii

Tulburări oculare: cheratită, dezlipirea coroidelor în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), sensibilitate scăzută a corneei, eroziune corneeană, ptoză, diplopie

Tulburări cardiace: dureri toracice, edeme, bloc atrio-ventricular, stop cardiac, insuficiență cardiacă

Tulburări vasculare: sindrom Raynaud, mâini și picioare reci.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiuni bronhospastice preexistente), dispnee, tuse.

Tulburări gastro-intestinale: dispepsie, dureri abdominale, vărsături

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: alopecie, erupții cutanate psoriaziforme sau exacerbarea psoriazisului, erupții cutanate tranzitorii.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: mialgie

Tulburări ale aparatului genital și sânului: disfuncții sexuale, scăderea libidoului

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat:

Cazurile de calcifiere a corneei au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor oftalmice care conțin fosfat, la unii pacienți cu corneea deteriorată semnificativ.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Raportările rare privind supradozajul cu COMBIGAN la oameni nu au prezentat reacții adverse. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere; trebuie să se acorde atenție căilor respiratorii ale pacientului.

Brimonidină

Supradozajul oftalmic (adulți)

În cazurile comunicate, evenimentele raportate au fost, în general, cele deja enumerate drept reacții adverse.

Supradozajul sistemic ca rezultat al ingestiei accidentale (adulti)

Există foarte puține informații privind ingestia accidentală de brimonidină la adulți. Singura reacție adversă raportată până în prezent a fost hipotensiunea. S-a raportat faptul că episodul hipotensiv a fost urmat de hipertensiune de rebound. S-a raportat că supradozajul pe cale orală al altor alfa₂-agoniști provoacă simptome, cum sunt hipotensiune arterială, astenie, vărsături, letargie, sedare, bradicardie, aritmii, mioză, apnee, hipotonie, hipotermie, detresă respiratorie și convulsii.

Copii și adolescenți

Raportările privind reacțiile adverse grave în urma ingestiei accidentale de brimonidină sub formă de soluție oftalmică de către copii și adolescenți au fost publicate sau raportate către Allergan. Pacienții au prezentat simptome de deprimare a sistemului nervos central, de obicei comă temporară sau nivel scăzut de conștiență, letargie, somnolență, hipotonie, bradicardie, hipotermie, paloare, detresă respiratorie și apnee și au necesitat tratament în secția de terapie intensivă, cu intubare, dacă a fost cazul. Toate cazurile raportate au avut o recuperare completă, de obicei, în decurs de 6-24 ore.

Timolol

Simptomele supradozajului sistemic cu timolol includ: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, cefalee, amețeală și stop cardiac. Un studiu efectuat la pacienți a demonstrat că timololul nu dializează rapid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Oftalmologice – preparate pentru terapia glaucomului și miotice - agenți beta-blocanți – timolol, combinații, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

Combigan conține două substanțe active: tartrat de brimonidină și maleat de timolol. Aceste două componente scad tensiunea intraoculară crescută (TIO) prin mecanisme de acțiune complementare și efectele asociate determină reducerea suplimentară a TIO, în comparație cu cele ale oricărei substanțe administrate individual. Combigan are debut rapid de acțiune.

Brimonidina este un agonist al receptorilor alfa₂ adrenergici, de 1000 de ori mai selectiv pentru receptorii alfa₂-adrenergici comparativ cu receptorii alfa₁-adrenergici. În xenogrefele retiniene umane, această selectivitate determină lipsa midriazei și absența vasoconstricției în teritoriul microvascular. Se crede că tartratul de brimonidină poate reduce TIO prin creșterea fluxului uveoscleral și prin reducerea formării umorii apoase.

Timololul este un agent blocant neselectiv al receptorilor adrenergici de tip beta₁ și beta₂ care nu are activitate simpatomimetică intrinsecă semnificativă, de deprimare miocardică directă sau anestezică locală (stabilizare a membranei). Timololul scade TIO prin reducerea formării umorii apoase.

Mecanismul de acțiune exact nu este stabilit în mod clar, dar intervine probabil inhibarea sintezei intense de AMP ciclic provocată de stimularea beta-adrenergică endogenă.

Efecte clinice

În trei studii clinice controlate, dublu-orb, Combigan (administrat de două ori pe zi) în monoterapie a produs o scădere suplimentară semnificativă din punct de vedere clinic a TIO medie diurnă comparativ cu timolol (administrat de două ori pe zi) și brimonidină (administrată de două sau trei ori pe zi).

Într-un studiu la pacienți a căror TIO era insuficient controlată în urma unei perioade de introducere de 3 săptămâni, pe parcursul căreia s-a urmat oricare monoterapie, s-au observat scăderi suplimentare a TIO medie diurnă de 4,5, 3,3 și 3,5 mmHg pe durata a 3 luni de tratament cu Combigan (administrat de două ori pe zi), timolol (administrat de două ori pe zi) și, respectiv, brimonidină (administrat de două ori pe zi). În acest studiu, în punctul minim, scăderea semnificativă suplimentară a TIO a putut fi

demonstrată doar în cazul comparației cu brimonidină, însă nu și cu timolol; cu toate acestea, s-a observat o tendință pozitivă, indicând superioritate, la toate celelalte momente din timp. Datele cumulate ale celorlalte două studii clinice demonstrează obținerea unei superiorități statistice comparativ cu timolol pe tot parcursul studiilor.

În plus, scăderea TIO obținută cu Combigan a fost constant non-inferioară celei obținute în urma tratamentului adjuvant cu brimonidină (administrat de două ori pe zi) și timolol (administrat de două ori pe zi).

În cadrul studiilor dublu-orb s-a demonstrat faptul că scăderea TIO obținută cu Combigan este menținută până la 12 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combigan

Concentrațiile plasmatice de brimonidină și timolol au fost determinate într-un studiu încrucișat la subiecți sănătoși care a comparat administrarea acestora în monoterapie cu tratamentul cu Combigan. Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește ASC obținută în cazul brimonidinei sau timololului atunci când s-a comparat tratamentul cu Combigan și respectivele monoterapii. Valorile medii ale C_{max} plasmatice în cazul brimonidinei și timololului, în urma administrării dozelor de Combigan, au fost de 0,0327 și, respectiv, 0,406 ng/ml.

Brimonidină

După administrarea oftalmică a soluției de 0,2% la oameni, concentrațiile plasmatice de brimonidină au fost mici. La om, brimonidina nu este metabolizată în proporție mare la nivelul ochiului și brimonidina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 29%. La om, după administrare topică, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică în circulația sistemică a fost de aproximativ 3 ore.

La om, după administrarea orală, brimonidina este absorbită bine și eliminată rapid. Cea mai mare parte din doză (aproximativ 74% din doză) a fost excretată în urină, sub formă de metaboliți, în decurs de cinci zile; în urină, nu a fost detectat medicament nemodificat. Studiile in vitro, în cadrul cărora s-a utilizat țesut hepatic uman și animal, au indicat faptul că metabolizarea este efectuată în proporție mare prin intermediul aldehidoxidazei și citocromului P450. Așadar, eliminarea sistemică pare să fie realizată în principal prin metabolizare hepatică.

Brimonidina se leagă în proporție mare și în mod reversibil de melanină în țesuturile oculare, fără evenimente adverse. Acumularea nu se produce în absența melaninei.

La om, brimonidina nu este metabolizată în proporție mare la nivelul ochiului.

Timolol

După administrarea oftalmică de timolol sub formă de picături oftalmice, soluție 0,5% la persoanele supuse unei intervenții chirurgicale pentru cataractă, concentrația maximă de timolol a fost de 898 ng/ml în umoarea apoasă după o oră de la administrarea dozei. O parte din doză se absoarbe sistemic fiind metabolizată în proporție mare la nivel hepatic. Timpul de înjumătățire plasmatică al timololului este de aproximativ 7 ore. Timololul este parțial metabolizat la nivel hepatic, fiind excretat renal împreună cu metaboliții săi. Timololul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță oculară și sistemică a componentelor sale individuale este bine stabilit. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale ale componentelor individuale privind evaluarea siguranței farmacologice, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul cancerigen. Studiile privind toxicitatea după administrare oftalmică de doze repetate de Combigan nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Brimonidină

Tartratul de brimonidină nu a avut efecte teratogene la animale, dar a provocat avorturi la iepuri și întârzierea creșterii postnatale la șobolani la expuneri sistemice care au fost de aproximativ 37 de ori și, respectiv, de 134 ori mai mari decât doza la om.

Timolol

În studiile la animale, s-a demonstrat că beta-blocantele produc scăderea fluxului sanguin prin artera ombilicală, limitarea creșterii fătului, întârzierea osificării și înmulțirea numărului de morți intrauterine și postnatale, însă nu are efecte teratogene. La doze mari de timolol administrate mamei, au fost observate embriotoxicitate (resorbție) la iepuri și fetotoxicitate (întârzierea osificării) la șobolani. Studiile privind efectele teratogene la șoareci, șobolani și iepuri, cu administrarea pe cale orală a unor doze de timolol de până la 4200 de ori mai mari decât doza zilnică de Combigan la om, nu au evidențiat producerea de malformații la făt.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconi
Fosfat monosodic monohidrat
Fosfat disodic heptahidrat
Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

21 luni.
După prima deschidere: A se utiliza în decurs de 28 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din polietilenă de joasă densitate, de culoare albă, cu capac cu filet din polistiren. Fiecare flacon are un volum de umplere de 5 ml.
Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii care conțin 1 sau 3 flacoane a câte 5 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road,
Westport,
Co. Mayo
Irlanda

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11340/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021