

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje:

2 mg brimonidin-tartrátu, což odpovídá 1,3 mg brimonidinu  
5 mg timololu což odpovídá 6,8 mg timolol-maleinátu

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu.

Jeden ml roztoku obsahuje 10,58 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky)

Čirý, zeleno-žlutý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Redukce nitroočního tlaku (NOT) u pacientů s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří nedostatečně odpovídají na terapii topickými betablokátory.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Doporučená dávka u dospělých (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Combigan do postiženého oka (očí) dvakrát denně, s časovým odstupem přibližně 12 hodin.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Combigan je kontraindikován u novorozenců a dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.3

Kontraindikace, bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, bod 4.8 Nežádoucí účinky a bod 4.9 Předávkování).

Bezpečnost a účinnost přípravku Combigan u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let nebyly dosud stanoveny, a proto se použití přípravku u dětí a dospívajících nedoporučuje (viz také body 4.4, 4.8 a 4.9).

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

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

## Způsob podání

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

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

Pokud pacient používá i jiný oční přípravek, má být použit s odstupem nejméně 5 minut po aplikaci přípravku Combigan.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, závažné formy chronické obstrukční plicní nemoci.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, druhý nebo třetí stupeň atrioventikulární blokády, který není kontrolován pacemakerem, klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Použití u novorozenců a dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.8).
- Pacienti léčení inhibitory monoaminooxidázy (MAO).
- Pacienti léčení antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Pediatrická populace

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

#### Poruchy oka

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

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

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

#### Systémové účinky

Stejně jako ostatní topicky aplikované látky používané v oftalmologii může být přípravek Combigan absorbován systémově. Nebylo pozorováno žádné zvýšení systémové absorpce jednotlivých léčivých látek. Vzhledem k adrenergnímu účinku betablokátoru timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce (viz bod 4.2).

#### Srdeční poruchy

Po podání timololu byly hlášeny srdeční poruchy a vzácně i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost

léčby očními betablokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

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

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

#### Cévní poruchy

Přípravek COMBIGAN má být používán s opatrností u pacientů se závažnou poruchou periferního oběhu (např. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu).

#### Respirační poruchy

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

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

#### Hypoglykemie/diabetes mellitus

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

#### Hypertyreóza

Betablokátory mohou rovněž maskovat příznaky hypertyreózy. k Combigan musí být používán s opatrností u pacientů s metabolickou acidózou a neléčeným feochromocytomem.

#### Korneální poruchy

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

#### Další betablokátory

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

#### Anafylaktické reakce

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

#### Odchlípení choroidey

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

#### Chirurgická anestezie

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

#### Benzalkonium-chlorid

Konzervační látka obsažená v přípravku Combigan, benzalkonium-chlorid, může při dlouhodobé léčbě způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Před podáním tohoto léčivého přípravku je třeba vyjmout kontaktní čočky a nasadit je zpět až po

15 minutách. Je známo, že benzalkonium-chlorid mění barvu měkkých očních čoček. Je třeba se vyhnout kontaktu přípravku s měkkými kontaktními čočkami.

Combigan má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

#### Fosfátové pufrý

Combigan obsahuje fosfáty, které mohou ve velmi vzácných případech způsobit vznik zakalených skvrn na rohovce v důsledku nahromadění vápníku během léčby.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí s fixní kombinací brimonidinu a timololu nebyly provedeny.

Ačkoli nebyly u přípravku Combigan prováděny studie lékových interakcí, má být zvažena možnost aditivního nebo zesilujícího účinku látek, které mají tlumivý vliv na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

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

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy při použití očních betablokátorů spolu s epinefrinem. Betablokátorů mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokátorů mohou maskovat příznaky a projevy hypoglykemie (viz. bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pokud dojde při současné léčbě betablokátorů k náhlému vysazení klonidinu, může být zesílena hypertenzivní reakce.

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

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

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

Cimetidin, hydralazin a alkohol mohou zvyšovat plazmatické koncentrace timololu.

Neexistují žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání přípravku Combigan. Přesto se však doporučuje opatrnost u pacientů užívajících přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů např. chlorpromazin, methylnfenidát, 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 adrenergických receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

Přestože nebyly u přípravku Combigan prováděny zvláštní studie lékových interakcí, má se vzít v úvahu teoretická možnost dalšího snížení NOT při souběžné léčbě prostamidy, prostaglandiny, inhibitory karboanhydrázy a pilokarpinem.

Brimonidin je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory MAO a antidepresivy, které ovlivňují

noradrenergí přenos (např. tricyklická antidepressiva a mianserin), (viz bod 4.3). Pacienti, kteří byli podrobeni léčbě inhibitory monoaminooxidázy, mají 14 dní po ukončení léčby počkat, než u nich bude zahájena léčba přípravkem Combigan.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

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

##### *Brimonidin-tartarát*

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání brimonidin-tartarátu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známé.

##### *Timolol*

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

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale ukázaly riziko retardace intrauterinního růstu při perorálním podávání betablokátorů. Navíc byly známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, pokud byly betablokátor podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Combigan podáván matce v době těhotenství až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

##### Kojení

##### *Brimonidin-tartarát*

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

##### *Timolol*

Betablokátor se vylučují do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je však nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství účinné látky, aby vyvolalo klinické příznaky systémové betablokády u kojeného dítěte. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Přípravek Combigan nemá být používán u kojících žen.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Combigan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Combigan může způsobovat přechodně rozmazané vidění, poruchy vidění, únavu a/nebo somnolenci, které mohou zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacient má před řízením nebo obsluhování strojů počkat, dokud tyto symptomy nevyjmizí.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Na základě klinických dat shromažďovaných 12 měsíců byla hlášena jako nejčastější nežádoucí účinek hyperemie spojivek (přibližně 15 % pacientů) a pocit pálení očí (přibližně 11 % pacientů). U většiny

těchto případů byly tyto potíže mírné a vedly k přerušení léčby jen u 3,4 % respektive 0,5 % pacientů.

Následující nežádoucí účinky byly hlášené v průběhu klinických studií s přípravkem Combigan a od doby, kdy byl přípravek Combigan uveden na trh:

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Pro klasifikaci frekvence výskytu nežádoucích účinků byla použita následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ );

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií s přípravkem Combigan a od doby, kdy byl přípravek Combigan uveden na trh**

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	hyperemie spojivek pocit pálení
	Časté	pocit bodání v oku alergická konjunktivitida korneální eroze keratitis punctata superficialis svědění očí konjunktivální folikuly poruchy zraku blefaritida epifora suché oči výtok z očí bolest očí podráždění očí pocit cizího tělesa
	Méně časté	zhoršení zrakové ostrosti edém spojivky folikulární konjunktivitida alergická blefaritida konjunktivitida zákalky ve sklivci astenopie fotofobie papilární hypertrofie bolest víček zblednutí spojivky edém rohovky rohovkové infiltráty odchlípení sklivce
	Není známo	rozmazané vidění
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Časté	deprese
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	somnolence bolest hlavy
	Méně časté	závratě synkopa
<i>Srdeční poruchy</i>	Méně časté	městnavé srdeční selhání palpitace
	Není známo	arytmie bradykardie

		tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>	Časté	hypertenze
	Není známo	hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Méně časté	rinitida suché nosní sliznice
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	sucho v ústech
	Méně časté	porucha chuti nauzea průjem
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Časté	edém očních víček svědění očních víček erytém očních víček
	Méně časté	kontaktní alergická dermatitida
	Není známo	erytém obličeje
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	astenie

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

**Tabulka 2: Seznam dalších nežádoucích účinků, které byly pozorovány u brimonidinu a mohou se vyskytnout u přípravku Combigan**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy oka</i>	iritida iridocyklitida (uveitis anterior) mióza
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	symptomy horních dýchacích cest dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	gastrointestinální symptomy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	systémové alergické reakce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	hypersenzitivita kožní reakce včetně erytému, otoku obličeje, pruritu a vyrážky vazodilatace

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

U dětí ve věku 2 let a starších, zvláště u věkové skupiny 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností menší nebo rovnou 20 kg byla hlášena vysoká incidence a závažná somnolence (viz bod 4.4).

### **Timolol**

Stejně jako ostatní lokálně topicky aplikované látky, používané v oftalmologii je přípravek Combigan (brimonidin-tartarát/timolol) absorbován do systémového oběhu. Absorpce timololu může způsobit podobné nežádoucí účinky, které byly zaznamenány u systémových betablokátorů.

Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

**Tabulka 3: Seznam dalších nežádoucích účinků, které byly pozorovány u očních betablokátorů**

**a které se mohou potenciálně vyskytnout u přípravku Combigan**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy imunitního systému</i>	systémové alergické reakce včetně angioedému urtikarie, lokalizovaného a generalizovaného exantému, pruritu, anafylaktické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	hypoglykemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnie noční můry ztráta paměti halucinace
<i>Poruchy nervového systému</i>	cerebrovaskulární příhoda mozková ischemie zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis parestezie
<i>Poruchy oka</i>	keratitida odchlípení choroidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití) konjunktivitida cystoidní makulární edém snížená citlivost rohovky eroze rohovky ptóza diplopie pseudopemfigoid Refrakční změny
<i>Srdeční poruchy</i>	bolest na hrudi edématrioventrikulární blokáda srdeční zástava srdeční selhání
<i>Cévní poruchy</i>	Raynaudův fenomén, syndrom studených rukou a nohou
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	bronchospasmus (především u pacientů s preexistujícím bronchospastickou chorobou) dyspnoe kašel
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	dyspepsie bolest břicha zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	alopecie psoriaziiformní exantém nebo exacerbace psoriázy kožní vyrážka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	myalgie
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	sexuální dysfunkce snížené libido
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	únava

**Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty:**

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

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

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

### **Brimonidin**

#### *Oční předávkování (dospělí)*

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

#### *Systémové předávkování následkem náhodného požití (dospělí)*

Informace ohledně náhodného požití brimonidinu u dospělých jsou velmi omezené. Jediný hlášený nežádoucí účinek byla hypotenze. Byla hlášena jako hypotenzní epizoda, která byla následována „rebound“ hypertenzí. Při perorálním předávkování jinými alfa-2-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, respirační deprese a záchvaty křečí.

#### *Pediatrická populace*

Byly také hlášené případy závažných nežádoucích účinků po náhodném požití očního roztoku brimonidinu pediatrickou populací. Jednalo se o symptomy deprese CNS, krátkodobé kóma nebo poruchu vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, poruchy dechu a apnoe, a které vyžadovaly intenzivní péči, případně intubaci. U všech subjektů bylo hlášeno úplné odeznění příznaků, obvykle během 6–24 hodin.

### **Timolol**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

*Farmakoterapeutická skupina:* Oftalmologika, antiglaukomatika, miotika, betablokátory – timolol, kombinace  
*ATC kód:* S01ED51

#### Mechanismus účinku

Přípravek Combigan se skládá ze dvou léčivých látek: brimonidin-tartrátu a timolol-maleinátu. Tyto dvě látky snižují zvýšený nitrooční tlak (NOT) doplňujícím se mechanismem účinku. Kombinovaný účinek vede k větší redukci NOT ve srovnání s účinkem léčivé látky podávané zvlášť. Nástup účinku přípravku Combigan je rychlý.

Brimonidin-tartrát je agonista alfa-2 adrenergických receptorů, který je 1000krát selektivnější k alfa-2

adrenoreceptorům než vůči alfa-1 adrenoreceptorům. Tato selektivita vede k absenci mydriázy a vazokonstrikce v mikrocévkách souvisejících s lidským retinálním xenograftem.

Brimonidin-tartrát zřejmě snižuje NOT zvýšením uveosklerálního odtoku a snížením tvorby komorové tekutiny.

Timolol je beta-1 a beta-2 neselektivní blokátor adrenergických receptorů, který nemá významnou vlastní sympatomimetickou, přímou myokardiální depresivní ani lokálně anestetickou (membrány stabilizující) aktivitu. Timolol snižuje NOT snížením tvorby komorové tekutiny. Přesný mechanismus účinku není znám, ale pravděpodobně jde o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, způsobené endogenní beta-adrenergní stimulací.

### Klinická účinnost

Ve třech kontrolovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích přípravku Combigan (dvakrát denně) vyvolal Combigan klinicky významné přídatné snížení průměrného denního NOT ve srovnání s timololem (dvakrát denně) a brimonidinem (dvakrát nebo třikrát denně) podávaných v monoterapii.

Ve studii u pacientů s nedostatečně kontrolovaným NOT po minimálně 3 týdny trvající monoterapii bylo pozorováno další snížení hodnot průměrného denního NOT o 4,5, 3,3 a 3,5 mmHg během 3 měsíců léčby přípravkem Combiganem (2x denně), respektive timololem (2x denně) a brimonidinem (2x denně). V této studii bylo signifikantní snížení NOT demonstrováno pouze na srovnání přípravku Combigan s brimonidinem, nikoli s timololem, přesto byl pozitivní trend pozorován i v dalších případech. Shromážděná data ze dvou dalších studií prokázala statistickou převahu přípravku Combigan nad timololem.

Kromě výše uvedeného, účinek přípravku Combigan na snížení NOT vykazoval konzistentně neinferioritu v porovnání s kombinovanou léčbou brimonidinem a timololem (oba 2x denně).

Účinek přípravku Combigan na snížení NOT se potvrdil v dvojitě maskovaných studiích trvajících až 12 měsíců.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Combigan*

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

### *Brimonidin*

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 zprostředkovan hlavně aldehydoxidázou a cytochromem P450. Systémová eliminace je zřejmě primárně zprostředkovaná hepatálním metabolismem.

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

Brimonidin není ve větším rozsahu metabolizován v oku.

### *Timolol*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých komponent je dobře znám. Neklinické údaje založené na farmakologických bezpečnostních studiích, toxicitě po opakovaných podáních, genotoxicitě, studiích karcinogenity neodhalily specifické riziko pro člověka. Další studie oční toxicity po opakovaném podání prokázaly, že neexistuje žádné zvláštní 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 37krát a 134krát vyšší než u lidí.

### *Timolol*

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium-chlorid  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
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 krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá LDPE lahvička s šroubovacím uzávěrem z polystyrenu.

Jedna lahvička obsahuje 5 ml.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie s.r.o.  
Metronom Business Center  
Bucharova 2817/13  
158 00 Praha 5 – Stodůlky  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/486/05-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2010

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 11. 2025