

## 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.

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-godzinnym.

##### *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).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Combigan u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 4.4 i punkt 4.8).

##### *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 worek łzowy w okolicy krawędzi kostnej (ucisk punktowy) lub zamknąć powieki na dwie minuty. Należy to zrobić bezpośrednio po wkropleniu produktu do każdego oka. 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 miejscowo więcej niż jeden lek, poszczególne leki należy zakraplać w odstępach co najmniej 5 minut.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.
- 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  $\leq 20$  kg, należy podawać lek ostrożnie przy dokładnej obserwacji, ze względu na wysoką częstość oraz nasilenie występowania senności. Bezpieczeństwo i skuteczność leku Combigan u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) nie zostało ustalone (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8).

### *Zaburzenia oka*

U niektórych pacjentów podczas badań klinicznych nad lekiem Combigan występowały reakcje typu alergicznego ze strony oka (alergiczne zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie powiek). Alergiczne zapalenie spojówek występowało u 5,2% pacjentów. Zwykle początek objawów występował po 3 – 9 miesiącach. 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 0,2% były zgłaszane opóźnione reakcje nadwrażliwości ocznej. Niektóre zgłoszenia określono jako powiązane ze wzrostem ciśnienia wewnątrz oka.

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.

Nie zbadano działania produktu leczniczego Combigan u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem.

#### *Zaburzenia serca*

Zgłaszano przypadki działań niepożądanych ze strony serca, w tym rzadkie przypadki zgonów w skutek niewydolności serca po podaniu tymololu. U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetal'a 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 leku 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 (COPD) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, produkt Combigan może 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 naczyńcówki*

U pacjentów przyjmujących leki hamujące wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) zgłaszano odwarstwienie naczyńcówki 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.

#### *Chlorek benzalkoniowy*

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 zakropieniu. Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy 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 lekiem 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 przeciwartmicycznych (w tym amiodaronu), glikozydów naporstnicy, leków parasympatykomimetycznych oraz guanetydyny istnieje możliwość działania addytywnego, prowadzącego do niedociśnienia i/lub znacznej bradykardii. Zgłaszano bardzo rzadkie (<1 na 10000) przypadki hipotonii po podaniu brymonidyny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leku 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 lek Combigan.

Należy zachować ostrożność, jeżeli lek 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 wychwyty 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 (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 przekaźnictwo noradrenaliny (np. trójcykliczne 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 ciężarnych kobiet. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozmnażanie się i rozwój płodu 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 i na rozwój płodu, 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 jest wydzielana z mlekiem kobiecym. Substancja ta jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura.

##### *Tymolol*

Beta-adrenolityki są wydzielane z mlekiem kobiecym. 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**

Lek wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Może on wywoływać przemijające niewyraźne widzenie, zaburzenie widzenia, uczucie zmęczenia i/lub senność, które mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd mechaniczny lub obsługiwał urządzenie mechaniczne w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Na podstawie danych z badań klinicznych z okresem obserwacji, wynoszącym 12 miesięcy stwierdzono, że do najczęstszych działań niepożądanych leku Combigan należały przekrwienie spojówek (około 15% pacjentów) oraz uczucie palenia 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 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 (nie mogą zostać ocenione na podstawie istniejących danych).

##### *Zaburzenia oka*

Bardzo często : przekrwienie spojówek, uczucie palenia

Często : uczucie kłucia 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 szklonego, astenopia (osłabienie ostrości widzenia), światłowstręt, przerost brodawkowaty, ból powieki, zblednięcie spojówki, obrzęk rogówki, nacieki na rogówce, oddzielenie ciała szklonego

##### *Zaburzenia psychiczne*

Często : depresja

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często : senność, ból głowy

Niezbyt często : zawroty głowy, omdlenia

##### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często : zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Często : nadciśnienie tętnicze

#### *Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często : zapalenie błony śluzowej nosa, suchość nosa

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często : suchość w jamie ustnej

Niezbyt często : zaburzenia smaku, nudności, biegunka

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często : obrzęk powiek, świąd powiek, rumień powiek

Niezbyt często : alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często : stany osłabienia

Od czasu wprowadzenia leku Combigan na rynek zgłaszano następujące działania niepożądane:

#### *Zaburzenia oka*

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): niewyraźne widzenie

#### *Zaburzenia serca*

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zaburzenia rytmu, bradykardia, tachykardia

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): rumień twarzy

Ponadto, niżej wymienione działania niepożądane występowały podczas stosowania jednej z substancji czynnych i potencjalnie mogą wystąpić także podczas leczenia produktem leczniczym Combigan:

#### *Brymonidyna*

*Zaburzenia oka:* zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka), zwężenie źrenicy

*Zaburzenia psychiczne:* bezsenność

*Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:* objawy ze strony górnych dróg oddechowych, duszność

*Zaburzenia żołądka i jelit:* objawy żołądkowo-jelitowe

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* układowe reakcje alergiczne

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* reakcje skórne włącznie z rumieniem, obrzęk twarzy, świąd, wysypka i rozszerzenie naczyń

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  $\leq 20$  kg (patrz punkt 4.4).

### Tymolol

Podobnie jak w przypadku innych leków do stosowania miejscowego do oka, substancje czynne leku Combigan 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.

Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania beta-adrenolityków okulistycznych, które mogą także wystąpić po zastosowaniu produktu Combigan, przedstawiono poniżej:

*Zaburzenia układu immunologicznego:* ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa lub uogólniona, świąd, reakcje anafilaktyczne.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* hipoglikemia.

*Zaburzenia psychiczne:* bezsenność, koszmary senne, zmniejszenie libido, halucynacje

*Zaburzenia układu nerwowego:* udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych miastenia gravis, parestezja.

*Zaburzenia oka:* zapalenie rogówki, odwarstwienie błony naczyniowej oka po zabiegach filtracyjnych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania), zmniejszenie wrażliwości rogówki, erozja rogówki, opadanie górnej powieki, podwójne widzenie.

*Zaburzenia serca:* ból w klatce piersiowej, obrzęk, blok przedsionkowo-komorowy serca, zatrzymanie akcji serca, niewydolność mięśnia sercowego.

*Zaburzenia naczyniowe:* objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy

*Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:* skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z obecną wcześniej chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli), duszność, kaszel.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* objawy dyspeptyczne, bóle brzucha, wymioty.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* łysienie, wysypka przypominająca łuszczycę lub nasilenie łuszczycy, wysypka

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* mialgia.

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* zaburzenia sprawności seksualnej, obniżenie libido.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* uczucie zmęczenia.

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

U niektórych pacjentów z poważnym uszkodzeniem rogówki zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki związane ze stosowaniem kropli do oczu z zawartością fosforanów.

### 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,



Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Stosowanie zbyt wysokich dawek produktu Combigan u ludzi, zgłaszano rzadko i nie powodowały one wystąpienia 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 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 nadesłano do firmy Allergan liczne zgłoszenia poważnych zdarzeń niepożądanych 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, błądność, 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 przeszczepów 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 leku 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 leku 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 leku 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 wydalane 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, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania każdej z substancji, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania karcynogennego, nie ujawniają występowania 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 lub sodu wodorotlenek (dodawane do ustalenia pH 6,9)

Woda oczyszczona.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu: produkt może być używany w ciągu 28 dni.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Butelkę z roztworem przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biała butelka LDPE z kroplomierzem LDPE i polistyrenową zakrętką w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 5 ml roztworu.

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

10.02.2006 / 27.04.2011

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**