

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Combigan, 2 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 2 mg brimonidiintartraati, mis vastab 1,3 mg brimonidiinile ja 5 mg timolooli 6,8 mg timoloolmaleaadina.

INN. *Brimonidinum, timololum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sisaldab bensalkooniumkloriidi 0,05 mg/ml.

Sisaldab fosfaate 10,58 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge rohekaskollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine kroonilise avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kellel haigus ei allu piisavalt ravile lokaalsete beetablokaatoritega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutel (sealhulgas eakatel)

Soovitav annus on üks tilk Combigan'i haige(te)sse silma(desse) kaks korda ööpäevas, ligikaudu 12-tunnise vahega.

Lapsed

Combigan on vastunäidustatud vastsündinutel ja väikelastel vanuses alla 2 aasta (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 4.9).

Combigan'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 2 kuni 17 aastat ei ole tõestatud ja seetõttu ei soovitata selle kasutamist lastel või noorukitel (vt ka lõigud 4.4, 4.8 ja 4.9).

Kasutamine neeru- ja maksakahjustuse korral

Combigan'i ei ole uuritud neeru- või maksakahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb ravimit kasutada nendel patsientidel ettevaatlikult.

Manustamisviis

Nagu kõikide silmatilkade puhul, on süsteemse imendumise vähendamiseks soovitav pisaranäärmed silmanurgast kinni pigistada (nasolakrimaalne surve) või silmad sulgeda kaheks minutiks. Seda peab

tegema vahetult pärast iga tilga manustamist. Selle tulemusena võivad väheneda süsteemsed kõrvaltoimed ja suurenda paikne toime.

Silma või silmatilkade saastumise vältimiseks ärge laske pudeli otsal puutuda kokku ühegi pinnaga.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte lokaalset silmaravimit, peab ravimite manustamisevaheline intervall olema vähemalt 5 minutit.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või selle olemasolu anamneesis, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinoatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei ole kontrollitav südamestimulaatoriga, väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- Kasutamine vastündinutel ja väikelastel (alla 2-aastased) (vt lõik 4.8).
- Patsiendid, kes saavad ravi monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega.
- Patsiendid, kes kasutavad noradrenergilist ülekannet mõjutavaid antidepressante (nt tritsüklilised antidepressandid ja mianseriin).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lapsed

2-aastaseid ja vanemaid lapsi, eriti neid, kes on 2...7-aastased ja/või kaaluvad ≤ 20 kg, tuleb ravida ettevaatusega ja hoolikalt jälgida somnolentsuse suure esinemissageduse ja raskuse tõttu. Combigan'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (2- kuni 17-aastased) ei ole tõestatud (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Silma kahjustused

Combigan'iga teostatud kliinilistes uuringutes tekkis mõnel patsiendil silmade allergilisi reaktsioone (allergiline konjunktiviit ja allergiline blefariit). Allergilist konjunktiviiti täheldati 5,2% patsientidest. See tekkis tavaliselt 3. kuni 9. kuu vahel ja põhjustas ravi lõpetamise 3,1% patsientidest. Aeg-ajalt on teateid allergilise blefariidi tekkest (< 1%). Allergiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb ravi Combigan'iga lõpetada.

0,2% brimonidiintartraadi oftalmilise lahuse kasutamisel on teatatud hilistest silmade ülitundlikkusreaktsioonidest, millest mõned on teadete kohaselt seostatavad silma siserõhu tõusuga.

Combigan'i ei ole uuritud patsientidel, kellel on suletudnurga glaukoom.

Süsteemsed toimed

Nagu teisedki paikset manustatavad silmaravimid, võib Combigan süsteemselt imenduda. Eri toimeainete suurenenud süsteemset imendumist ei ole täheldatud. Timolooli kui beeta-adrenergilise komponendi tõttu võivad tekkida samasugused kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja teised kõrvaltoimed, mida teatakse süsteemselt kasutatavate beeta-adrenoblokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paikset oftalmilist manustamist on väiksem, kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Pärast timolooli manustamist on teatatud südamehäiretest, sh harva esinenud südamepuudulikkusest põhjustatud surmast. Kardiovaskulaarsete haigustega (nt südamepürgarteritõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja beetablokaatoritega hüpotensiooniravi saavatel patsientidel tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ja kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida haiguse süvenemise sümptomite ja ravimi kõrvaltoimete suhtes.

Beetablokaatorite negatiivse toime tõttu ülejuhte ajale tuleb neid manustada esimese astme südameblokaadiga patsientidele ettevaatusega.

Kui ravi lõpetamine osutub südamepärgearteritõvega patsientidel vajalikuks, tuleb, nagu süsteemsete beetablokaatorite puhulgi, ravi lõpetada järk-järgult, et ära hoida rütmihäireid, müokardiinfarkti või äkksurma.

Vaskulaarsed häired

Patsiente, kellel on rasked perifeerse verevarustuse häired/kahjustused (nt Raynaud' tõve rasked vormid või Raynaud' sündroom), tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired

Mõnede oftalmiliste beetablokaatorite manustamise järgselt on teatatud respiratoorsetest reaktsioonidest, sh surmajuhtudest bronhospasmi tõttu astmahaigetel.

Combigan'i tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, ja ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid.

Hüpopglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on spontaane hüpopglükeemia, või labiilne diabeet, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpopglükeemia sümptomeid.

Hüpertüroidism

Beetablokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüroidismi nähte.

Combigan'i tuleb kasutada ettevaatusega metaboolse atsidoosi ja ravimata feokromotsütoomiga patsientidel.

Sarvkesta haigused

Oftalmilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Teised beetablokaatorid

Toime silmasisesele rõhule või beetablokeerivad teadaolevad süsteemsed toimed võivad tugevneda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba saavad süsteemset beetablokaatorit. Nende patsientide ravivastust tuleb hoolikalt jälgida. Kahe paikse beeta-adrenoblokaatori manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võivad patsiendid, kellel on anamneesis atoopia või raske anafülaktiline reaktsioon mitmele allergeenile reageerida tugevamalt uuel kokkupuutel nende allergeenidega ning mitte reageerida anafülaktiliste reaktsioonide ravis tavaliselt kasutatavale adrenaliini annustele.

Soonkesta irdumine

Vesivedeliku produktsiooni pärssivate ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisel pärast filtratsiooniprotseduure on teatatud soonkesta irdumisest.

Kirurgiline anesteesia

Beetablokeeriva toimega oftalmiliste ravimite kasutamine võib blokeerida süsteemse beetaagonisti (nt adrenaliini) toimeid. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient saab timolooli.

Bensalkooniumkloriid

Combigan'is sisalduv säilitusaine bensalkooniumkloriid võib põhjustada silmärritust, kuivsilmsuse sümptomeid ning võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda pikaajalisel kasutamisel. Enne silmatilkade manustamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja nende tagasipanemiseks oodata vähemalt 15 minutit pärast ravimi manustamist. On teada, et bensalkooniumkloriid muudab pehmete kontaktläätsede värvi. Kontakti pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida.

Combigan'i tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Fosfaatpuhver

Combigan sisaldab fosfaate, mis võivad väga harva põhjustada sarvkestal häguseid koldeid raviaegse kaltsiumi ladestumise tõttu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuringuid brimonidiini ja timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole tehtud. Kuigi spetsiifilisi ravimite koostoimeuuringuid Combigan'iga ei ole tehtud, tuleb arvestada teoreetilise võimalusega, et selle kasutamine koos kesknärvisüsteemi depressantidega (alkohol, barbituraadid, opiaadid, rahustid või anesteetikumid) võib põhjustada aditiivse või tugevdatud toime teket.

Kui oftalmilist beetablokaatorite lahust manustatakse koos suukaudsete kaltsiumkanali blokaatorite, beeta-adrenoblokaatorite, antiarütmikumide (sh amiodaroon), digitaalse glükosiidide, parasümpatomimeetikumide või guanetidiiniga, võib tekkida aditiivne toime, mis väljendub hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardia. Pärast brimonidiini manustamist on väga harva (< 1 patsiendil 10 000-st) esinenud hüpotensiooni juhte. Seetõttu tuleks Combigan'i kasutada koos süsteemsete hüpertensioonivastaste ravimitega ettevaatusega.

Oftalmiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegsel kasutamisel on mõnikord teatatud müdriaasi tekkest. Beetablokaatorid võivad võimendada diabeediravimite hüpoglükeemilist toimet. Beetablokaatorid võivad varjata hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

Beetablokaatorid võivad võimendada hüpertensiivset reaktsiooni klonidiini manustamise äkilisel katkestamisel.

CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kooskasutamisel on teatatud võimendatud süsteemse beetablokaadi tekkest (nt südame löögisageduse aeglustumine, depressioon).

Beetablokaatori ja anesteetikumide kooskasutamine võib nõrgendada kompensatoorset tahhükardiat ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4), seetõttu tuleb anestezioloogile teatada, kui patsient kasutab Combigan'i.

Tuleb olla ettevaatlik, kui Combigan'i kasutatakse koos joodi sisaldavate kontrastainete või veenisiseselt manustatud lidokaiiniga.

Tsimetidiin, hüdralasiin ja alkohol võivad suurendada timolooli plasmakontsentratsiooni.

Puuduvad andmed katehoolamiinide hulga kohta veres pärast Combigan'i manustamist. Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kes kasutavad ravimeid, mis võivad mõjutada veres ringlevate amiinide (sh kloorpromasiin, metüülfenidaat, reserpiin) metabolismi ja imendumist.

Ettevaatust tuleb rakendada, kui alustatakse süsteemse aine samaaegset manustamist (või muudetakse selle annust) (sõltumata ravimvormist), mis võib põhjustada koostoimeid alfa-adrenergiliste agonistidega või häirida nende toimet, nt adrenoretseptori agonistid või antagonistid (nt isoprenaliin, prasosiin).

Kuigi spetsiifilisi ravimite koostoimeuuringuid Combigan'iga ei ole tehtud, tuleb arvestada teoreetilise võimalusega, et kasutamine koos prostamiidide, prostaglandiinide, süsinikanhüdraasi inhibiitorite ja pilokarpiiniga võib põhjustada aditiivset silmasiseserõhu langust.

Brimonidiin on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad ravi monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega, ning patsientidel, kes kasutavad noradrenergilist ülekannet mõjutavaid antidepressante (nt tritsüklilised antidepressandid ja mianseriin) (vt lõik 4.3). Pärast MAOI-ravi katkestamist peab

patsient ootama 14 päeva enne ravi alustamist Combigan'iga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Brimonidiini ja timolooli fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavaid andmeid. Combigan'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik. Süsteemse imendumise vähendamise kohta, vt lõik 4.2.

Brimonidiintartraat

Brimonidiintartraadi kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust suurte, emasloomale toksiliste annuste puhul (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimesele ei ole teada.

Timolool

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust annuste puhul, mis on kliiniliselt kasutatavatest oluliselt suuremad (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnenud väärenguid põhjustavat toimet, kuid beetablokaatorite manustamine suu kaudu on näidanud emakasisese kasvupeetuse riski. Samuti on vastündinul täheldatud beetablokaadi sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid oli manustatud kuni sünnituseni. Kui Combigan'i manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastündinut esimeste elupäevade jooksul hoolikalt jälgida

Imetamine

Brimonidiintartraat

Ei ole teada, kas brimonidiin eritub rinnapiima, kuid see eritub lakteerivate rottide piima.

Timolool

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Samas ei ole tõenäoline, et timolooli sisaldavate silmatilkade terapeutilised annused on piisavad sellise koguse eritumiseks rinnapiima, et see põhjustaks imikul kliinilisi beetablokaadi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamise kohta, vt lõik 4.2.

Imetavad emad ei tohiks Combigan'i kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Combigan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Combigan võib põhjustada mööduvat hägusat nägemist, nägemishäireid, väsimust ja/või uimasust, mis võib kahjustada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Patsient peaks ootama sümptomite möödumiseni enne auto juhtimist või masinatega töötamist.

4.8 Kõrvaltoimed

12 kuu jooksul tehtud kliiniliste uuringute põhjal olid kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed konjunktiiv hüperemia (ligikaudu 15% patsientidest) ja kõrvetustunne silmas (ligikaudu 11% patsientidest). Enamik juhtudest olid kerged ja põhjustasid ravi lõpetamise vastavalt ainult 3,4% ja 0,5% patsientidest.

Kliinilistes uuringutes Combigan'iga teatati järgmistest kõrvaltoimetest.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete klassifitseerimisel on kasutatud järgmisi mõisteid:

Väga sage ($\geq 1/10$);

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);

Väga harv ($< 1/10\ 000$);

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Silma kahjustused

Väga sage: konjunktiivi hüperemia, kõrvetustunne.

Sage: torkimistunne silmas, allergiline konjunktiiviit, sarvkesta erosioon, pindmine tähniline keratiit, silma sügelemine, sidekesta follikuloos, nägemishäired, blefariit, pisaratevool, silma kuivus, eritisilmast, silmavalu, silmaärritus, võõrkehatus silmas.

Aeg-ajalt: nägemisteravuse halvenemine, konjunktiivi ödeem, follikulaarne konjunktiiviit, allergiline blefariit, konjunktiiviit, klaaskeha hõljumid, astenopia, fotofoobia, papillaarne hüpertroofia, silmalauvalu, konjunktiivi pleekumine, sarvkesta ödeem, sarvkesta infiltraadid, klaaskeha irdumine.

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon.

Närvisüsteemi häired

Sage: unisus, peavalu.

Aeg-ajalt: pearinglus, süngoop.

Südame häired

Aeg-ajalt: südame paispuudulikkus, südamepekslemine.

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpertensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: riniit, ninakuivus.

Seedetrakti häired

Sage: suukuivus.

Aeg-ajalt: maitsetundlikkuse muutused, iiveldus, kõhulahtisus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: silmalau ödeem, silmalau sügelemine, silmalau erüteem.

Aeg-ajalt: allergiline kontaktdermatiit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: asteenilised seisundid.

Combigan'i turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Silma kahjustused

Teadmata: hägune nägemine.

Südame häired

Teadmata: südame rütmihäired, bradükardia, tahhükardia.

Vaskulaarsed häired

Teadmata: hüpotensioon.

Naha kahjustused

Teadmata: näo erüteem.

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud Combigan'i ühe komponendi manustamisel ja need võivad esineda ka Combigan'i kasutamisel.

Brimonidiin

Silma kahjustused: iriit, iridotsükliit (eesmine uveit), mioos.

Psühhiaatrilised häired: unetus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: ülemiste hingamisteede sümptomid, düspnoe.

Seedetrakti häired: seedeelundkonna sümptomid.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: süsteemsed allergilised reaktsioonid.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: nahareaktsioonid, sh erüteem, näo turse, sügelus, lööve ja veresoonte laienemine.

Juhtudel, mil brimonidiini on kasutatud osana kongenitaalse glaukoomi ravist, on brimonidiini saavatel vastündinutel ja väikelastel (alla 2-aastased) teatatud brimonidiini üleannustamise nähtudest, nt teadvuse kaotus, letargia, somnolentsus, hüpotensioon, hüpotoonia, bradükardia, hüpotermia, tsüanoos, kahvatus, respiratoorne depressioon ja apnoe (vt lõik 4.3).

2-aastastel ja vanematel lastel on teatatud somnolentsuse suurest esinemissagedusest ja raskusest, eriti neil, kes on 2- kuni 7-aastased ja/või kehakaaluga ≤ 20 kg (vt lõik 4.4).

Timolool

Nagu tersedki paiksed silmaravimid, imendub Combigan (brimonidiintartraat/timolool) verre.

Timolooli imendumine võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid, mida täheldatakse süsteemsete beetablokaatorite puhul

Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paikset oftalmilist manustamist on väiksem, kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta, vt lõik 4.2.

Lisakõrvaltoimed, mida on täheldatud oftalmiliste beetablokaatoritega ja mis võivad tekkida ka Combigan'i kasutamisel, on loetletud allpool.

Immuunsüsteemi häired: süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh angioödeem, urtikaaria, paikne ja üldine lööve, sügelus, anafülaksia.

Ainevahetus- ja toitumishäired: hüpoglükeemia.

Psühhiaatrilised häired: unetus, hirmuunenäod, mälukaotus, hallutsinatsioonid.

Närvisüsteemi häired: tserebrovaskulaarne atakk, ajuisheemia, *myasthenia gravis*'e nähtude ja sümptomite süvenemine, paresteesia.

Silma kahjustused: keratiit, soonkesta irdumine pärast filtratsioonkirurgiat (vt lõik 4.4), sarvkesta vähenenud tundlikkus, sarvkesta erosioon, ptoos, diploopia.

Südame häired: valu rinnus, ödeem, atrioventrikulaarne blokaad, südameseiskus, südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired: Raynaud' sündroom, külmad käed ja jalad.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), düspnoe, köha.

Seedetrakti häired: düspepsia, kõhuvalu, oksendamine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: alopeetsia, psoriaatiline lööve või psoriaasi ägenemine, nahalööve.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: müalgia.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: seksuaalfunktsiooni häire, libiido langus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: väsimus.

Fosfaate sisaldavate silmatilkadega seoses teatatud kõrvaltoimed:

Tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamisega seoses sarvkesta lubjastumisest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Harvade teadete kohaselt Combigan'i üleannustamine inimestel kõrvaltoimeid ei põhjustanud. Üleannustamise korral peab ravi olema toetav ja sümptomaatiline; patsiendi hingamisteed tuleb lahti hoida.

Brimonidiin

Oftalmiline üleannustamine (täiskasvanud)

Teadaolevatel juhtudel on kõrvaltoimed olnud üldjuhul need, mis on eelpool juba loetletud.

Süsteemne üleannustamine juhuslikul allaneelamisel (täiskasvanud)

Brimonidiini juhusliku allaneelamise kohta täiskasvanutel on väga vähe teavet. Ainus kõrvaltoime, millest seni on teatatud, on hüpotensioon. Teadete kohaselt järgnes hüpotensiivsele episoodile tagasilöögi-hüpertensioon. Teiste alfa-2-agonistide suukaudse üleannustamise korral on teatatud sümptomitest, nagu hüpotensioon, asteenia, oksendamine, letargia, sedatsioon, bradükardia, südame rütmihäired, mioos, apnoe, hüpotoonia, hüpotermia, respiratoorne depressioon ja krambihood.

Lapsed

Teateid brimonidiini silmalahuse juhuslikust allaneelamisest tingitud tõsistest kõrvaltoimetest lastel on avaldatud või nendest on teatatud Allerganile. Lastel tekkisid kesknärvisüsteemi pärssumise nähud, tüüpiliselt ajutine kooma või madal teadvuse tase, letargia, somnolentsus, hüpotoonia, bradükardia, hüpotermia, kahvatus, respiratoorne depressioon ja apnoe, ning patsiendid vajasisid ravi intensiivravi osakonnas, vajadusel intubeerimist. Kõikidel juhtudel teatati täielikust tervenemisest, enamasti 6...24 tunni jooksul.

Timolool

Timolooli süsteemse üleannustamise sümptomid on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, pearinglus ja südameseiskus. Patsientidel tehtud uuring näitas, et timolool ei ole kergesti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid – beetablokaatorid – timolooli kombinatsioonid, ATC kood: S01ED51.

Toimemehhanism

Combigan sisaldab kahte toimeainet: brimonidiintartraati ja timoloolmaleaati. Need kaks komponenti vähendavad silma siserõhku teineteist täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silmasiseserõhu langus võrreldes kummagi preparaadi üksi manustamisega. Combigan'i toime avaldub kiiresti.

Brimonidiintartraat on alfa-2 adrenergiliste retseptorite agonist, mis on 1000 korda suurema selektiivsusega alfa-2 adrenoretseptorite kui alfa-1 adrenoretseptorite suhtes. Selle selektiivse toime tulemusena ei teki müdriaasi ega ka vasokonstriksiooni mikroveresoontes, mis on seotud inimese reetina ksenograftidega.

Arvatakse, et brimonidiintartraat vähendab silmasisest rõhku uveoskleraalse äravoolu suurendamisega ja vesivedeliku tekkimise vähendamisega.

Timolool on mitteselektiivne beeta₁ ja beeta₂ adrenoretseptori blokaator, millel ei ole olulist sisemist sümpatomimeetilist, otsest müokardi depressiivset ega paikset anesteetilist (membraane stabiliseeriv) toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid tõenäoline on endogeensest beeta-adrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsüklilise AMP sünteesi pärssimine.

Kliinilised toimed

Kolmes kontrollitud, topeltpimedas kliinilises uuringus oli Combigan (manustatuna kaks korda ööpäevas) ööpäeva jooksul kliiniliselt olulise aditiivse toimega keskmise silmasisese rõhu vähendamise suhtes võrreldes monoterapiiana kasutatava timolooliga (manustatuna kaks korda ööpäevas) ja brimonidiiniga (manustatuna kaks või kolm korda ööpäevas).

Uuringus patsientidega, kelle silmasisene rõhk ei langenud piisavalt vähemalt 3 nädalat kestnud raviga, mille jooksul manustati monoterapiat, täheldati päeva jooksul keskmise silmasisese rõhu täiendavat vähenemist 3 kuud kestnud raviperioodil Combigan'iga (kaks korda ööpäevas), timolooliga (kaks korda ööpäevas) ja brimonidiiniga (kaks korda ööpäevas) vastavalt 4,5, 3,3 ja 3,5 mmHg võrra. Selles uuringus tõestati olulist täiendavat silmasisese rõhu langust ravimi minimaalsel kontsentratsioonil võrreldes brimonidiiniga, kuid mitte timolooliga. Siiski esinesid positiivsed muutused ja paremad tulemused kõikides teistes ajapunktides. Teise kahe uuringu koondandmed näitasid statistilist paremust võrreldes timolooliga kogu uuringu kestel.

Lisaks oli Combigan'i silmasisest rõhku langetav toime kindlalt mittehavam sellest, mida saavutati bimonidiini ja timolooliga koos (kõik manustatuna kaks korda ööpäevas).

Combigan'i silmasisest rõhku langetava toime püsivust kinnitati kuni 12 kuud kestvates topeltpimedates uuringutes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Combigan

Brimonidiini ja timolooli kontsentratsioonid plasmas määrati ristuuribus, milles võrreldi monoterapiat Combigan-raviga tervetel uuringus osalejatel. Brimonidiini või timolooli AUC väärtustes ei esinenud statistiliselt olulisi erinevusi Combigan'i ja vastavate monoterapiate vahel. Brimonidiini ja timolooli keskmised plasma C_{max} väärtused pärast Combigan'i manustamist olid vastavalt 0,0327 ja 0,406 ng/ml.

Brimonidiin

Pärast 0,2% silmatilkade okulaarset manustamist on brimonidiini kontsentratsioon inimese plasmas madal. Brimonidiin ei metaboliseeru ulatuslikult inimese silmas ning seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 29%. Keskmise poolväärtusaeg inimesel pärast paikset manustamist oli süsteemses vereringes ligikaudu 3 tundi.

Suukaudse manustamise järgselt inimesele imendub brimonidiin hästi ning eritub kiiresti. Suurem osa (ligikaudu 74%) annusest eritus uriinis metaboliitidena viie päeva jooksul, muutumatul kujul ravimit uriinist ei leitud. *In vitro* uuringud, kus kasutati looma ja inimese maksa, viitasid asjaolule, et metabolism toimub peamiselt aldehüüdoksüdaasi ja tsütokroom P450 vahendusel. Seega näib süsteemse eliminatsiooni aluseks olevat peamiselt hepaatiline metabolism.

Brimonidiin seondub silmakoes ulatuslikult ja pöörduvalt melaniiniga, sealjuures negatiivse toimeteta. Melaniini puudumisel kumuleerumist ei toimu.

Brimonidiini ulatuslikku metabolismi inimese silmas ei toimu.

Timolool

Pärast silmatilkade 0,5% lahuse manustamist inimeste silma kaeoperatsiooni ajal oli timolooli tippkontsentratsioon vesivedelikus 1 tund pärast annustamist 898 ng/ml. Osa annusest imendub süsteemsesse ringesse, kus see metaboliseerub ulatuslikult maksas. Timolooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 7 tundi. Timolool metaboliseerub osaliselt maksas ning timolool ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu. Timolool ei seonu ulatuslikult plasmavalkudega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimi üksikkomponentide okulaarse ja süsteemse ohutuse profiil on hästi määratletud. Ravimi üksikkomponentide farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Ka täiendavad uuringud silma manustatavate Combigan'i korduvannuste toksilisuse kohta ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Brimonidiin

Loomkatsetes ei näidanud brimonidiintartraat teratogeenset toimet, küll aga tekitasid küülikutel aborti ja rottidel sünnijärgse kasvu peetust süsteemse sisalduse tõttu, mis oli vastavalt ligikaudu 37 korda ja 134 korda suurem kui inimestel kasutatava ravi puhul.

Timolool

Loomkatsed on näidanud, et beetablokaatorid põhjustavad umbilikaalse verevoolu vähenemist, loote kasvu pärssimist, aeglustunud luustumist ning loodete ja vastündinud loomade surmajuhtude arvu suurenemist, kuid ei ole näidanud teratogeensust. Timolooliga on täheldatud emaslooma suurte annuste puhul embrüotoksilisust (resorptsioon) küülikutel ja lootetoksilisust (hilinenud luustumine) rottidel. Teratogeensuse uuringud hiirte, rottide ja küülikutega, kus kasutati kuni 4200 korda Combigan'i ööpäevasest inimesele antavast annusest suuremaid timolooli suukaudseid annuseid, ei näidanud tõendeid loote väärearengu tekkimise kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Soolhape või naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

21 kuud.

Pärast esmakordset avamist: kasutada 28 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged madaltihedast polüetüleenist pudelid keeratava polüstüreenkorgiga. Igas pudelis on 5 ml.

Pakendi suurused: karbis üks või kolm 5 ml sisaldavat pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie SIA
Maldugunu iela 4, Mārupe
Mārupes novads
LV-2167, Lāti

8. MÜÜGILOA NUMBER

830513

9. ESMASE MÜÜGILOA VĀLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPĀEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.11.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.11.2018

10. TEKSTI LĀBIVAATAMISE KUUPĀEV

Oktoober 2022