

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІГАН®

(COMBIGAN®)

Склад:

діючі речовини: бримонідину тартрат, тимололу малеат;

1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2,0 мг; тимололу малеату 6,8 мг (у перерахуванні на тимолол – 5,0 мг);

допоміжні речовини: бензалконію хлорид – 0,05 мг; натрію гідрофосфат, гептагідрат; натрію дигідрофосфат, моногідрат; кислота хлористоводнева або натрію гідроксид; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий зеленувато-жовтого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології.
Протиглаукомні засоби. Тимолол, комбінації.

Код АТХ. S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Комбіган® містить 2 діючі речовини: бримонідину тартрат та тимололу малеат. Обидві ці речовини знижують високий внутрішньоочний тиск (ВООТ) за рахунок поєднаної взаємодії, приводячи до значно більш вираженого гіпотензивного ефекту порівняно з ефективністю кожного з компонентів окремо. Комбіган® швидко вступає в дію.

Бримонідину тартрат – агоніст альфа₂-адренергічних рецепторів, причому він характеризується в 1000 разів більшою селективністю по відношенню до альфа₂-адренорецепторів порівняно з альфа₁-адренорецепторами. Ця селективність виражається у відсутності мідріазу та вазоконстрикції судин мікроциркуляторного русла.

Вважається, що гіпотензивна дія бримонідину забезпечується за рахунок підвищення відтоку внутрішньоочної рідини по увеосклеральному шляху та зниження її утворення.

Тимолол є неселективним бета₁- та бета₂-адреноблокатором, що не чинить значущої прямої симпатоміметичної дії, не має прямого пригнічувального впливу на міокард та не виявляє мембраностабілізуючої активності. Тимолол знижує ВОТ за рахунок зменшення утворення внутрішньоочної рідини. Точний механізм дії не встановлений, можливо, він пов'язаний з пригніченням синтезу циклічного аденозин-монофосфату (цАМФ) і викликається ендогенною стимуляцією бета-адренергічних рецепторів.

Клінічна ефективність

За результатами трьох контрольованих подвійно сліпих клінічних досліджень застосування препарату Комбіган® (двічі на день) призводить до клінічно достовірного додаткового зниження середньодобових показників ВОТ у порівнянні з таким при застосуванні тимололу (двічі на день) та бримонідину (двічі чи тричі на добу) окремо.

У дослідженні із залученням пацієнтів, у яких ВОТ був недостатньо контрольований після 3-тижневого підготовчого періоду із застосуванням будь-якого препарату, додаткове зниження середніх добових показників ВОТ на 4,5, 3,3 та 3,5 мм рт. ст. спостерігалось впродовж 3 місяців лікування із застосуванням препарату Комбіган® (двічі на день щоденно), тимололу (двічі на день щоденно) та бримонідину (двічі на день) відповідно. Під час цього дослідження достовірне додаткове зниження ВОТ було продемонстровано тільки у порівнянні з бримонідином, а не з тимололом, проте позитивна тенденція помітна на всіх часових проміжках. Сумарний аналіз даних двох інших досліджень продемонстрував статистичну перевагу препарату Комбіган® у порівнянні з тимололом.

Крім того, ефект зниження ВОТ після застосування препарату Комбіган® був не нижчим від досягнутого при застосуванні суміжної терапії бримонідином та тимололом (обидва двічі на день).

Підтримання ефекту зниження ВОТ після застосування препарату Комбіган® протягом 12 місяців було продемонстровано результатами подвійно сліпих досліджень.

Фармакокінетика.

Концентрацію бримонідину та тимололу в плазмі здорових добровольців визначали у перехресному дослідженні з порівнянням ефективності кожного окремого препарату та Комбігану®. Не було статистично достовірних відмінностей показників площ під кривою «концентрація-час» при застосуванні Комбігану® та відповідному лікуванні окремими препаратами.

Середні значення максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) бримонідину і тимололу після застосування препарату Комбіган® становили 0,0327 і 0,406 нг/мл відповідно.

Бримонідин.

При інстиляції 0,2 % розчину у вигляді очних крапель концентрація бримонідину в плазмі крові дуже низька. Бримонідин незначною мірою піддається метаболізму в тканинах ока, зв'язок з

білками плазми крові становить приблизно 29 %. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) препарату після місцевого застосування у середньому становив приблизно 3 години. Після перорального застосування бримонідин добре абсорбується та швидко виводиться.

Основна частина препарату (приблизно 74 % дози, що всмокталася у системний кровотік) виводиться нирками у вигляді метаболітів протягом 5 днів, незмінений препарат у сечі не виявлений. Дослідження *in vitro* на клітинах печінки тварин і людини показали, що альдегідоксидаза і цитохром P450 значною мірою включені у процес метаболізму. Отже, системне виведення визначається у першу чергу метаболізмом препарату в печінці. Бримонідин утворює зворотні зв'язки з меланіном у тканинах ока без розвитку несприятливих ефектів. Накопичення не відбувається у разі відсутності меланіну. Бримонідин не метаболізується значною мірою у тканинах ока.

Тимолол.

Після місцевого застосування 0,5 % крапель очних пацієнтам, які проходили хірургічне лікування катаракти, пікова концентрація тимололу в очній рідині була на рівні 898 нг/мл через 1 годину після застосування. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) тимололу в плазмі крові становить приблизно 7 годин. Тимолол незначною мірою зв'язується з білками плазми крові. Тимолол частково піддається метаболізму в печінці, виводиться активна речовина і її метаболіти нирками.

Доклінічні дані з безпеки

Очний та системний профілі безпеки окремих компонентів є добре вивченими. Доклінічні дані не виявили особливої небезпеки для людини у традиційних фармакологічних дослідженнях безпеки окремих компонентів, токсичності повторної дози, генотоксичності та карциногенності. Додаткові дослідження токсичності повторної дози із застосуванням препарату Комбіган® показали відсутність небезпеки для людини.

Бримонідин

Бримонідину тартрат не виявляв тератогенного ефекту у тварин, проте призводив до викиднів у кролів та до зменшення постнатального росту у щурів при системних дозах, які приблизно в 37 та 134 рази відповідно вищі від тих, що вводились людям під час лікування.

Тимолол

У дослідженнях на тваринах бета-адреноблокатори показали здатність до зниження току пуповинної крові, зменшення росту плода, затримки осифікації та зростання випадків загибелі плода і новонароджених, проте за відсутності тератогенності. При застосуванні тимололу ембріотоксичність (резорбція) у кролів та фетотоксичність (затримка осифікації) у щурів були виявлені при застосуванні високих доз матері. Дослідження тератогенності на мишах, щурах та кролях при застосуванні пероральних доз тимололу, у 4200 разів вищих від щоденних доз препарату Комбіган® для людини, показали відсутність уроджених аномалій.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів із хронічною відкритокутовою глаукомою та внутрішньоочною гіпертензією при недостатній ефективності бета-адреноблокаторів місцевого застосування.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату.
- Підвищена реактивність дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму і випадки бронхообструкції, у тому числі в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні захворювання легенів.
- Синусова брадикардія, синдром дисфункції синусового вузла, атріовентрикулярна блокада, блокада II-III ступенів без імплантованого штучного водія ритму серця, серцева недостатність, кардіогенний шок.
- Супутня терапія інгібіторами моноаміноксидази (МАО), антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (трициклічні антидепресанти і міазерин).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень лікарської взаємодії препарату Комбіган® не проводили. Проте слід враховувати можливість посилення ефекту лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (алкоголь, барбітурати, похідні опію, седативні препарати або загальні анестетики), при одночасному застосуванні з препаратом Комбіган®.

Повідомлялося про потенціювання ефектів одночасного застосування очних крапель, що містять тимолол, та блокаторів «повільних» кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторів, антиаритмічних препаратів (включаючи аміодарон), серцевих глікозидів, парасимпатоміметиків або гуанетидину, що проявляються значним зниженням артеріального тиску та/або вираженою брадикардією. Також після застосування бримонідину в дуже рідкісних випадках (< 1/10000) повідомлялося про зниження артеріального тиску. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати Комбіган® з препаратами, що чинять системну гіпотензивну дію.

При одночасному застосуванні офтальмологічних бета-адреноблокаторів та адреналіну (епінефрин) можливий розвиток мідріазу.

Бета-адреноблокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект антидіабетичних препаратів. Вони також можуть маскувати ознаки та симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпертензивна реакція на раптову відміну клонідину може посилитися на тлі застосування бета-адреноблокаторів.

Можливе посилення системного ефекту бета-адреноблокаторів (зниження ЧСС, депресія) при одночасному застосуванні інгібіторів CYP2D6 (хінідин, флуоксетин, пароксетин) та тимололу.

Одночасне застосування бета-адреноблокаторів з лікарськими препаратами для загальної анестезії може приховувати компенсаторну тахікардію і підвищувати ризик артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»), тому лікаря-анестезіолога необхідно попереджати про застосування пацієнтом препарату Комбіган®.

З обережністю застосовувати препарат Комбіган® одночасно з рентгеноконтрастними препаратами, що містять йод, та при внутрішньовенному введенні лідокаїну.

Циметидин, гідралазин, етиловий спирт можуть підвищувати концентрацію тимололу в плазмі крові.

Необхідно з обережністю застосовувати лікарські препарати, що впливають на метаболізм і засвоєння циркулюючих катехоламінів, хлопромазину, метилфенідату, резерпіну, оскільки немає даних щодо циркулюючих катехоламінів після застосування Комбігану®.

З обережністю призначати (або змінювати дозу) супутні препарати системної дії (незалежно від фармацевтичної форми), які можуть взаємодіяти з альфа-адренергічними агоністами або порушувати їхню активність, зокрема агоністи або антагоністи адренергічних рецепторів (ізопреналін, празозин).

Хоча спеціальних досліджень лікарської взаємодії препарату Комбіган® не проводили, існує теоретична можливість посилення адитивного ефекту зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні з простамідами, простагландінами, інгібіторами карбоангідрази і пілокарпіном.

Бримонідин протипоказаний при супутньому прийомі інгібіторів MAO, а також при застосуванні антидепресантів, що впливають на норадренергічну нейротрансмісію (таких як трициклічні антидепресанти та міазерин). Хворим, які отримували інгібітори MAO, лікування препаратом Комбіган® можна призначати через 14 днів після відміни інгібітора MAO.

Особливості застосування.

Для запобігання інфікуванню очей та забрудненню очних крапель слід уникати контакту наконечника крапельниці з будь-якими поверхнями.

З боку органів зору.

Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігалися очні алергічні реакції (алергічний кон'юнктивіт та алергічний блефарит). Алергічний кон'юнктивіт виявляли у 5,2 % пацієнтів з типовим початком між 3 та 9 місяцями. Загалом 3,1 % пацієнтів припинили застосовувати препарат. Про алергічний блефарит повідомляли рідко (< 1%). При виявленні алергічної реакції лікування препаратом Комбіган® потрібно припинити.

Про гіперчутливість уповільненого типу повідомлялося при застосуванні 0,2 % розчину бримонідину тартрату, причому деякі з випадків були пов'язані з підвищеним внутрішньоочним тиском.

Системні ефекти.

Як і всі офтальмологічні препарати, що застосовуються місцево, Комбіган® може абсорбуватися системно. Не спостерігається підвищення системної абсорбції окремих активних речовин. Через наявність бета-адренергічного компонента, тимололу, спостерігаються такі самі типи

побічних реакцій, що й при застосуванні системних бета-адреноблокаторів. Частота виникнення системної побічної реакції при місцевому застосуванні була нижчою, ніж при системному застосуванні. Щодо зниження системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Серцеві розлади.

Після лікування тимололом рідко повідомлялось про серцеві розлади, в т. ч. з летальним наслідком, пов'язаним із серцевою недостатністю. Пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала і серцева недостатність) та під час гіпотензивної терапії із застосуванням бета-адреноблокаторів потрібно ретельно обстежити та розглянути можливість терапії лікарськими засобами з іншими діючими речовинами. Пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями слід обстежувати щодо наявності ознак погіршення цих захворювань та розвитку побічних реакцій.

Через негативний вплив на тривалість проведення збудження бета-адреноблокатори слід з обережністю призначати пацієнтам із блокадою серця першого ступеня.

Як і при застосуванні системних бета-адреноблокаторів, у разі необхідності припинення терапії препаратом Комбіган® пацієнтам з ішемічною хворобою серця лікування відмінюють поступово, щоб уникнути розвитку порушень ритму серця, інфаркту міокарда і раптового летального наслідку.

Судинні розлади.

Пацієнтам із тяжкими порушеннями периферичного кровообігу (наприклад, тяжкі форми хвороби Рейно або синдром Рейно) слід призначати лікування з обережністю.

Дихальні розлади.

Дихальні розлади, у тому числі летальний випадок через бронхоспазм, спостерігалися у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, після призначення деяких офтальмологічних бета-адреноблокаторів.

З обережністю застосовувати препарат Комбіган® пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) помірного/середнього ступеня та застосовувати його лише у разі, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Гіпоглікемія/цукровий діабет.

З обережністю застосовувати бета-адреноблокатори пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії, або пацієнтам із лабільним цукровим діабетом, оскільки бета-адреноблокатори можуть маскувати ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії.

Гіпертиреоз.

Бета-адреноблокатори можуть маскувати ознаки та симптоми гіпертиреозу.

З обережністю застосовувати препарат Комбіган® пацієнтам із метаболічним ацидозом та феохромоцитомою (без попереднього лікування).

Захворювання рогівки.

Офтальмологічні бета-адреноблокатори можуть спричинити сухість очей. Слід з обережністю призначати пацієнтам із захворюваннями рогівки ока.

Застосування з іншими бета-адреноблокаторами.

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системних бета-адреноблокаторів можуть посилюватися у разі застосування тимололу пацієнтам, які вже приймають інший системний бета-адреноблокатор. Слід ретельно контролювати реакцію на лікування у таких пацієнтів. Застосування двох місцевих бета-адреноблокаторів не рекомендується.

Анафілактичні реакції.

На тлі лікування препаратом групи бета-адреноблокаторів у хворих з atopією або складними анафілактичними реакціями на різні алергени в анамнезі можливе збільшення реакції при повторному введенні таких алергенів та відсутність ефекту від введення адреналіну у звичайних дозах.

Відшарування сітківки ока.

Повідомлялося про відшарування сітківки ока при застосуванні препаратів, що знижують накопичення внутрішньоочної рідини (наприклад тимололу, ацетазоламід), після фільтраційного хірургічного лікування глаукоми.

Анестезія.

Офтальмологічні бета-адреноблокатори можуть блокувати ефект бета-агоністів, наприклад адреналіну. Необхідно попередити лікаря-анестезіолога про застосування тимололу перед майбутньою операцією.

Бензалконію хлорид

Допоміжна речовина бензалконію хлорид, що міститься у препараті Комбіган[®], може спричиняти подразнення слизової оболонки очей, симптоми сухості очей і може впливати на сльозову плівку та поверхню рогівки при тривалому використанні. Перед інстиляцією Комбігану[®] необхідно зняти контактні лінзи, знову їх можна одягнути через 15 хвилин.

Відомо, що бензалконію хлорид знебарвлює м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Комбіган слід з обережністю застосовувати пацієнтам із сухим оком та пацієнтам, де рогівка може бути порушена. Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря при тривалому застосуванні.

Застосування препарату Комбіган[®] пацієнтам із закритокутовою глаукомою не вивчалось.

Печінкова/ниркова недостатність.

Застосування препарату цій групі пацієнтів недостатньо вивчене, тому слід з обережністю застосовувати хворим із печінковою/нирковою недостатністю.

У хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, які перебувають на гемодіалізі, лікування тимололом супроводжувалося вираженим зниженням артеріального тиску.

Фосфатний буфер

Комбіган містить фосфати, які в рідкісних випадках можуть спричинити появу плям на рогівці через накопичення кальцію під час лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрольованих досліджень застосування препарату Комбіган® вагітним не проводили, тому протипоказане застосування препарату у період вагітності.

Тимолол проникає у грудне молоко, тому застосування Комбігану® у період годування груддю протипоказано.

Бримонідину тартрат

Відсутні відповідні дані щодо застосування бримонідину тартрату вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали токсичний вплив на репродуктивну систему при застосуванні високих доз матері. Потенційний ризик для людини невідомий.

Тимолол

Дослідження на тваринах показали токсичний вплив на репродуктивну систему при застосуванні доз, що є значно вищими за ті, що застосовуються у клінічній практиці.

Епідеміологічні дослідження не виявили впливу на появу дефектів розвитку, проте був продемонстрований ризик затримки внутрішньоутробного розвитку при застосуванні пероральних бета-адреноблокаторів. Крім того, ознаки та симптоми бета-блокади (такі як брадикардія, гіпотензія, ускладнення дихання та гіпоглікемія) спостерігалися у новонароджених при застосуванні бета-адреноблокаторів матерям до пологів. Якщо препарат Комбіган® застосовується під час вагітності аж до моменту пологів, слід ретельно спостерігати за новонародженим у перші дні життя.

Годування груддю

Бримонідину тартрат

Невідомо, чи виділяється бримонідин у грудне молоко жінки, проте він виділяється в молоко у щурів в період лактації.

Тимолол

Бета-адреноблокатори виділяються у грудне молоко. Однак малоймовірно, що дози тимололу в очних краплях достатні для проникнення препарату у грудне молоко і для появи клінічних симптомів бета-блокади у дітей. Щодо зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Комбіган® не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Комбіган® проявляє незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. На тлі застосування препарату Комбіган® можливе короткочасне порушення зору (нечіткість), розвиток слабкості і сонливості, які погіршують швидкість реакцій. У разі виникнення вказаної симптоматики слід утриматися від видів діяльності, що потребують особливої уваги.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендовані дози для дорослих (в тому числі осіб літнього віку)

Рекомендована доза: по одній краплі препарату Комбіган® в уражене око двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин. При застосуванні 2 або більше препаратів необхідно робити 5-хвилинну перерву між інстиляціями.

Спосіб застосування

Як і при застосуванні інших очних крапель, для зниження можливої системної абсорбції рекомендується короткочасне натискання на слізний мішок у місці його проекції біля внутрішнього кута ока або зімкнення повік на 2 хвилини. Це слід робити відразу після інстиляції кожної краплі. Це може призвести до зниження системних побічних реакцій і посилення місцевої дії.

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату Комбіган® дітям не встановлені, тому його не можна застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Рідко повідомлялося про передозування препаратом Комбіган® у людей, що не призвело до виникнення побічних реакцій. Лікування передозування включає підтримуючу і симптоматичну терапію. Слід підтримувати дихання пацієнта.

Бримонідин

Передозування при місцевому застосуванні.

Спостерігалися випадки, які вже зазначені у розділі «Побічні реакції».

Передозування при випадковому прийомі внутрішньо (дорослі)

Наявна дуже обмежена інформація щодо випадкового передозування бримонідину у дорослих. Зафіксований лише один випадок передозування, у результаті якого спостерігалася артеріальна гіпотензія. Повідомлялося, що після епізоду артеріальної гіпотензії спостерігалася «рикошетна» гіпертензія.

При передозуванні, спричиненому препаратами групи альфа₂-адреноміметиків, повідомлялося

про такі симптоми: зниження артеріального тиску, астенія, блювання, сонливість, седативний ефект, брадикардія, аритмія, міоз, апное, гіпотонія, гіпотермія, пригнічення дихання, судоми.

Тимолол

Симптоми загального передозування тимололу подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні системних бета-адреноблокаторів: брадикардія, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, головний біль, запаморочення, зупинка серця.

Тимолол повністю не виводиться при гемодіалізі.

Побічні реакції.

За даними 12-місячного клінічного дослідження найчастішими побічними ефектами були гіперемія кон'юнктиви ока (приблизно 15 % хворих) і відчуття печіння слизової оболонки ока (приблизно 11 % хворих). У більшості випадків вираженість вказаних симптомів була слабкою, відміна терапії була необхідна лише в 3,4 % і 0,5 % випадках відповідно.

Частота виникнення побічних ефектів визначалася таким чином: дуже часто ($>1/10$); часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); рідко ($>1/10000$, $<1/1000$); дуже рідко ($<1/10000$).

З боку органів зору:

дуже часто – гіперемія кон'юнктиви ока, відчуття печіння;

часто – гострий пекучий або колючий біль в очі, алергічний кон'юнктивіт, ерозія рогівки, поверхневий кератит, свербіж шкіри повікповік, фолікуліт кон'юнктиви, порушення зору, блефарит, епіфора, сухість слизової оболонки ока, виділення з ока, біль, подразнення слизової оболонки ока, відчуття стороннього предмета;

нечасто – зниження гостроти зору, набряк кон'юнктиви, фолікулярний кон'юнктивіт, алергічний блефарит, кон'юнктивіт, плаваючі преципітати у склистому тілі, астенія, фотофобія, гіпертрофія папілярних м'язів ока, хворобливість повік, блідість кон'юнктиви, набряк рогівки, інфільтрати рогівки, розрив склистого тіла.

З боку психіки:

часто – депресія.

З боку нервової системи:

часто – сонливість, головний біль;

нечасто – запаморочення, синкопе.

З боку серцево-судинної системи:

часто – артеріальна гіпертензія;

нечасто – застійна серцева недостатність, розлади серцебиття.

З боку органів дихання:

нечасто – риніт, сухість слизової оболонки носа.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто – сухість слизової порожнини рота;

нечасто – порушення смаку, нудота, діарея.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини:

часто – набряк повік, свербіж шкіри повік, еритема повіки;

нечасто – алергічний контактний дерматит.

Загальні порушення і порушення в місці введення:

часто – астеничні стани.

В постреєстраційний період препарату Комбіган® додатково повідомлялося про нижчезазначені побічні ефекти:

З боку органів зору:

частота невідома – розмитість зору.

З боку серцево-судинної системи:

частота невідома – аритмія, брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпотензія.

З боку шкіри:

частота невідома – почервоніння шкіри обличчя.

Побічні ефекти, що спостерігалися під час застосування однієї з діючих речовин, виникнення яких не виключається під час застосування препарату Комбіган®:

Бримонідин

З боку органів зору: ірит, іридоцикліт (передній увеїт), міоз.

З боку психіки: безсоння.

З боку органів дихання: запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові симптоми.

Загальні порушення і порушення в місці введення: системні алергічні реакції.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини: шкірні реакції, у тому числі почервоніння шкіри, набряк шкіри обличчя, свербіж, висипання та вазодилатація.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

У разі застосування бримонідину у комплексі з іншими препаратами для лікування уродженої глаукоми повідомлялось про такі симптоми передозування бримонідину, як непритомність, млявість, сонливість, артеріальна гіпотензія, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, ціаноз, блідість, пригнічення дихання та апное у новонароджених та дітей віком до 2 років, яким застосовували бримонідин.

Повідомлялося про високу частоту та тяжкі ступені сонливості у дітей віком від 2 років, особливо у дітей 2-7 років та дітей із масою тіла ≤ 20 кг.

Тимолол

Подібно до інших місцевих офтальмологічних препаратів, препарат Комбіган® (бримонідину тартрат/ тимолол) потрапляє у системний кровотік. Абсорбція тимололу може спричинити побічні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються у разі застосування інших бета-адреноблокаторів системної дії. Частота системних побічних ефектів після місцевого застосування нижча, ніж при системному застосуванні.

При застосуванні офтальмологічних бета-адреноблокаторів спостерігалися додаткові побічні реакції, і потенційно існує можливість їх виникнення при застосуванні препарату Комбіган®:

З боку імунної системи: системні алергічні реакції, у тому числі набряк Квінке, кропив'янка, локалізований та генералізований висип, свербіж, анафілактичні реакції, системний червоний вовчак.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, маскування симптомів гіпоглікемії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет.

З боку психіки/ нервової системи: втрата свідомості, запаморочення, головний біль, безсоння, кошмарні сновидіння, втрата пам'яті, інсульт, погіршення симптомів міастенії гравіс, парестезія, ішемія головного мозку, галюцинації, зміна поведінки і психічні розлади, включаючи збентеження, галюцинації, неспокій, дезорієнтацію, нервозність.

З боку органів зору: ознаки та симптоми подразнення очей (відчуття печіння, гострого болю, свербіж, сльозотеча, почервоніння), блефарит, розмитість зору, відчуття сухості очей, кератит, зниження чутливості рогівки, диплопія, птоз, розрив судинної оболонки (після фільтраційного хірургічного лікування), ерозія рогівки, цистодний макулярний набряк, псевдопемфігід, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, серцебиття, застійна серцева недостатність, біль у грудях, атріовентрикулярна блокада серця, серцева недостатність, блокада серця, зупинка серця, аритмія, ішемія головного мозку, інсульт, переміжна кульгавість, набряки, набряк легенів, погіршення стенокардії, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, похолодніння кінцівок, втрата свідомості.

З боку органів дихання: бронхоспазм (переважно у хворих з бронхоспастичними

захворюваннями в анамнезі), задишка, кашель, дихальна недостатність, закладеність носа, інфекція верхніх дихальних шляхів.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, дисгевзія, нудота, відчуття сухості у роті, диспепсія, блювання, біль у животі, анорексія.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини: алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, шкірні висипання.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини: міалгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: хвороба Пейроні, периферичні набряки.

З боку статевих органів: статева дисфункція, зниження лібідо, ретроперитонеальний фіброз.

Загальні порушення і порушення в місці введення: астенія/підвищена втомлюваність.

Побічні реакції на краплі очні, які містять фосфати.

Дуже рідко повідомлялося про випадки кальцифікації рогівки, пов'язаної із застосуванням очних крапель, які містять фосфати, у пацієнтів зі значно пошкодженою рогівкою.

Термін придатності. 1 рік 9 місяців.

Термін зберігання препарату після першого розкриття флакона-крапельниці становить 28 діб.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл препарату у флаконі-крапельниці з поліетилену низької щільності місткістю 10 мл, закупореному кришкою з ударостійкого полістиролу. По 1 або 3 флакони-крапельниці разом з інструкцією для медичного застосування в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник/заявник.

Аллерган Фармасьютікалз Ірландія/

Allergan Pharmaceuticals Ireland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Майо, F28 AW83, Ірландія/

Castlebar Road, Westport, Co.Mayo, F28 AW83, Ireland.