ЛП-№(005633)-(РГ-RU) от 30.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Комбиган, 2 мг/мл + 5 мг/мл, капли глазные

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бримонидин + тимолол.

1 мл препарата содержит 2,0 мг бримонидина (в виде тартрата) и 5,0 мг тимолола (6,8 мг в виде тимолола малеата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный зеленовато-желтого цвета раствор.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат Комбиган показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения открытоугольной глаукомы или офтальмогипертензии (при недостаточной эффективности местной терапии бета-адреноблокаторами).

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

*Взрослые*

Закапывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов.

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек или печени*

Применение препарата Комбиган недостаточно изучено у данной группы пациентов, поэтому использование препарата Комбиган у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью должно проводиться с осторожностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дети

Безопасность и эффективность препарата Комбиган у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Препарат противопоказан детям в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Местно. Инстилляция в конъюнктивальный мешок.

Препарат Комбиган можно применять с другими офтальмологическими препаратами с целью снижения внутриглазного давления. Если используют более 2 препаратов, то необходимо делать 5-минутный перерыв между инстилляциями.

Как и при использовании других глазных капель, для снижения возможной системной абсорбции, рекомендуется кратковременное надавливание на слезный мешок в области проекции слезного мешка глаза у внутреннего угла глаза или закрытие век на 2 минуты. Это следует сделать немедленно после закапывания каждой капли.

Недопустимо прикасаться наконечником флакона ни к каким поверхностям во избежание инфицирования глаза и содержимого флакона.

**4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бримонидину, тимололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Повышенная реактивность дыхательных путей, включая бронхиальную астму и эпизоды бронхообструкции, в т.ч. в анамнезе, тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ);
- Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальный блок, атриовентрикулярная блокада II и III степени без имплантированного искусственного водителя ритма сердца, сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- Сопутствующая терапия ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантами - трициклическими и тетрациклическими (в т.ч. миансерином);
- Возраст до 18 лет;
- Период кормления грудью.

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Как и все офтальмологические препараты, применяемые местно, препарат Комбиган может попадать в системный кровоток. Всасывание тимолола может вызвать нежелательные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

эффекты, аналогичные наблюдаемым при применении системно действующих бета-адреноблокаторов.

Частота возникновения нежелательных реакций после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении.

При появлении аллергических реакций лечение препаратом Комбиган должно быть прекращено.

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек, находящихся на гемодиализе, лечение тимололом сопровождается выраженным снижением артериального давления. Препарат Комбиган следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени и почек.

*Нарушения со стороны сердца*

Отмечались нарушения работы сердца, иногда с летальным исходом, связанные с сердечной недостаточностью, после применения тимолола. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и артериальной гипотензией целесообразность применения бета-адреноблокаторов в гипотензивной терапии глаукомы необходимо пересмотреть в пользу выбора лекарственных препаратов других фармакотерапевтических групп. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны находиться под наблюдением, направленным на выявление признаков ухудшения этих заболеваний, а также нежелательных реакций.

Как и в случае бета-адреноблокаторов системного действия, если пациентам с ишемической болезнью требуется прекращение терапии, препарат следует отменять постепенно, во избежание нарушений ритма, инфаркта миокарда или внезапной смерти.

Пациентам с тяжелыми периферическими расстройствами кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдрома Рейно) препарат следует применять с осторожностью.

Препарат Комбиган следует с осторожностью использовать пациентам с атриовентрикулярной блокадой I степени, учитывая негативное воздействие бета-адреноблокаторов на время внутрисердечной проводимости.

*Нарушения со стороны дыхательной системы*

После применения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов отмечались реакции со стороны дыхательной системы, включая смерть в результате бронхоспазма у пациентов с астмой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Комбиган следует с осторожностью использовать у пациентов с легкой/средней тяжести хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и применять его только тогда, когда возможная польза превосходит возможный риск.

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Бета-блокаторы также могут маскировать симптомы гипогликемии и гипертиреоза. Пациентам с признаками спонтанной гипогликемии и сахарного диабета нестабильного течения следует применять препарат с осторожностью, т.к. бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы гипогликемии.

Препарат Комбиган следует применять с осторожностью для лечения пациентов с метаболическим ацидозом и с феохромоцитомой (без предшествующего лечения).

*Другие бета-адреноблокирующие средства*

Влияние на ВГД является известным эффектом системной бета-блокады, и оно может усиливаться в случае, когда тимолол применяется у пациентов, уже получающих бета-адреноблокатор системного действия. Ответ на лечение у таких пациентов подлежит тщательному мониторингу. Использование двух бета-адреноблокаторов для местного применения в виде инстилляций не рекомендуется.

*Анафилактические реакции*

На фоне применения бета-адреноблокаторов пациенты с наличием в анамнезе атопической реакции или тяжелой анафилактической реакции на широкий спектр аллергенов могут характеризоваться склонностью к более выраженной реакции на повторную провокацию такими аллергенами, и не отвечать на обычную дозу адреналина, используемую для лечения анафилактических реакций.

*Отслойка сосудистой оболочки глаза*

В случае применения препаратов, подавляющих выработку внутриглазной жидкости (например, тимолол, ацетазоламид), после хирургических вмешательств по улучшению оттока внутриглазной жидкости отмечалась отслойка сосудистой оболочки глаза.

*Хирургическая анестезия*

Бета-адреноблокирующие офтальмологические препараты могут блокировать системные бета-агонистические эффекты, например, адреналина. Анестезиолог должен быть осведомлен о том, что данный пациент получает тимолол.

Исследования препарата Комбиган у пациентов с закрытоугольной глаукомой не проводились.

*Орган зрения*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Комбиган следует с осторожностью использовать у пациентов с заболеваниями роговицы, т.к. офтальмологические бета-адреноблокаторы могут вызвать синдром сухого глаза.

Хранение препарата Комбиган

Срок годности препарата после первого вскрытия флакон-капельницы составляет 28 дней. После истечения указанного времени флакон-капельницу рекомендуется выбрасывать, даже если в ней еще содержится остаточное количество препарата. Это необходимо для того, чтобы избежать опасности инфицирования. На картонной упаковке больным рекомендуется записывать дату вскрытия флакона.

Вспомогательные вещества

Комбиган содержит бензалкония хлорид, который может раздражать глаза. Возможно развитие точечной или язвенной токсической кератопатии при длительном применении препарата пациентами с синдромом «сухого» глаза и другими заболеваниями роговицы в связи с наличием в составе препарата консерванта бензалкония хлорида. Состояние роговицы таких пациентов в ходе лечения препаратом требует тщательного контроля.

Избегайте контакта с мягкими контактными линзами. Перед применением снимите контактные линзы и не ранее, чем через 15 минут наденьте их обратно. Бензалкония хлорид может изменять цвет мягких контактных линз.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия препарата Комбиган не проводилось. Тем не менее, следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опия, седативные препараты или общие анестетики) при одновременном применении с препаратом Комбиган.

Существует возможность аддитивного эффекта, приводящего к артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии в случае одновременного применения офтальмологических растворов бета-адреноблокаторов с перорально принимаемыми блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки, парасимпатомиметиками или гуанетидином. Кроме того, после применения бримонидина отмечались очень редкие (<1 на 10 000) случаи артериальной гипотензии. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при использовании препарата Комбиган в сочетании с антигипертензивными препаратами системного действия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эпизодически отмечался мидриаз, возникавший при одновременном использовании офтальмологических бета-адреноблокаторов и адреналина (эпинефрина).

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических средств. Бета-адреноблокаторы способны маскировать признаки и симптомы гипогликемии.

Возможно потенцирование гипертензивной реакции на резкую отмену клонидина на фоне приема бета-адреноблокаторов.

Отмечалось потенцирование системной бета-блокады (например, в виде снижения частоты сердечных сокращений, депрессии) при комбинированном применении ингибиторов CYP2D6 (например, хинидина, флуоксетина, пароксетина) и тимолола.

Одновременное применение бета-адреноблокатора и анестезиологических препаратов может ослаблять компенсаторную тахикардию и усиливать риск артериальной гипотензии, поэтому анестезиолог должен быть осведомлен о том, что пациент применяет препарат Комбиган.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Комбиган с контрастными средствами на основе йода или с внутривенно вводимым лидокаином.

Циметидин, гидралазин и алкоголь могут повышать концентрацию тимолола в плазме.

Какие-либо данные об уровне циркулирующих катехоламинов после применения препарата Комбиган отсутствуют. Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов, принимающих лекарственные препараты, способные влиять на метаболизм и захват циркулирующих аминов, например, хлорпромазин, метилфенидат, резерпин.

Рекомендуется соблюдать осторожность в начале применения (или при изменении дозы) сопутствующих средств системного действия (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с α-адренергическими агонистами или влиять на их активность, т.е. при применении агонистов или антагонистов адренергических рецепторов, (например, изопреналина, празозина) или изменять их терапевтический потенциал.

Хотя специальные исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Комбиган не проводились, следует учитывать теоретическую возможность аддитивного эффекта снижения ВГД при одновременном применении простамидов, простагландинов, ингибиторов карбоангидразы и пилокарпина.

Бримонидин противопоказан пациентам, получающим лечение ингибиторами МАО, а также пациентам, получающим лечение антидепрессантами, которые влияют на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин). Пациентам, которые получали терапию ингибиторами МАО, следует выждать 14 дней после прекращения лечения, прежде чем приступать к лечению препаратом Комбиган.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность

Контролируемых исследований по применению препарата Комбиган у беременных женщин не проводилось.

Так как исследования репродуктивной функции на животных не всегда отражают влияние препаратов на человека, Комбиган следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальный положительный эффект на организм матери перевешивает потенциальный риск для плода.

*Бримонидин*

Достаточных данных о применении бримонидина у беременных женщин нет. Исследования на животных выявили наличие репродуктивной токсичности высоких доз препарата для материнского организма. Степень риска для человека не установлена.

*Тимолол*

В исследованиях на животных установлена репродуктивная токсичность при применении доз препарата, значительно превышающих рекомендуемые к применению в клинической практике. Однако, в эпидемиологических исследованиях не выявлено врожденных пороков развития плода, но известен риск задержки внутриутробного развития плода при пероральном приеме препаратов группы бета-адреноблокаторов. Кроме этого, характерные для группы бета-адреноблокаторов симптомы (брадикардия, снижение артериального давления, затруднение дыхания и гипогликемия) наблюдались у новорожденных в тех случаях, когда бета-адреноблокаторы применялись матерью вплоть до родоразрешения.

В связи с этим, в случае, если препарат Комбиган назначается при беременности вплоть до момента родов, необходим врачебный контроль за состоянием новорожденного в течение первых дней жизни.

Препарат Комбиган может применяться при беременности только в случае особой необходимости.

Лактация

В связи с вероятностью возникновения серьезных нежелательных реакций у грудных детей при применении тимолола или бримонидина тартрата, решение о прекращении кормления или прекращении применения препарата следует принимать в зависимости от степени необходимости препарата для матери.

*Бримонидин*

Возможность проникновения бримонидина в грудное молоко человека не установлена. Известно, что он экскретируется в молоко у крыс.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Тимолол*

Бета-адреноблокаторы проникают в грудное молоко. Однако при применении тимолола в виде глазных капель в терапевтических дозах маловероятно развитие клинических симптомов у детей ввиду отсутствия достаточного количества препарата, проникшего в грудное молоко.

Грудное вскармливание на период лечения следует прекратить.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Комбиган оказывает незначительное влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами. На фоне лечения препаратом Комбиган возможно преходящее нарушение зрения (нечеткость), развитие эпизодов слабости и сонливости, что может оказать неблагоприятное влияние, если работа пациента связана с потенциально опасными видами деятельности. В случае возникновения указанной симптоматики следует воздержаться от выполнения опасных видов деятельности.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

По данным 12-месячных клинических исследований, наиболее частыми нежелательными реакциями были конъюнктивальная инъекция (около 15% больных) и ощущение жжения слизистой оболочки глаза (около 11% больных). В большинстве случаев выраженность указанных симптомов была слабой, отмена терапии потребовалась лишь в 3,4% и 0,5% случаях, соответственно.

Табличное резюме нежелательных реакций

В ходе клинических исследований препарата Комбиган сообщалось о следующих нежелательных реакциях с учетом частоты встречаемости: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

| **Системно-органный класс** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
|---|---|---|
| Психические нарушения | Часто | Депрессия. |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Сонливость, головная боль. |
| | Нечасто | Головокружение, обморок. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | |
|---|---|---|
| Нарушения со стороны органа зрения | Очень часто | Гиперемия конъюнктивы глаза, ощущение жжения. |
| | Часто | Колющее ощущение в глазу, аллергический конъюнктивит, эрозия роговицы, поверхностный кератит, зуд кожи век, фолликулез конъюнктивы, нарушение зрения, блефарит, эпифора, сухость слизистой оболочки глаза, выделения из глаза, боль, раздражение слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела. |
| | Нечасто | Снижение остроты зрения, отек конъюнктивы, фолликулярный конъюнктивит, аллергический блефарит, конъюнктивит, плавающие помутнения в стекловидном теле, астенопия, фотофобия, гигантский папиллярный конъюнктивит, болезненность век, бледность конъюнктивы, отек роговицы, инфильтраты роговицы, разрыв стекловидного тела. |
| Нарушения со стороны сердца | Нечасто | Застойная сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения. |
| Нарушения со стороны сосудов | Часто | Повышение артериального давления. |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Нечасто | Ринит, сухость слизистой оболочки носа. |
| Желудочно-кишечные нарушения | Часто | Сухость слизистой оболочки полости рта. |
| | Нечасто | Извращение вкуса, тошнота, диарея. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто | Отек век, зуд кожи век, покраснение кожи век. |
| | Нечасто | Аллергический контактный дерматит. |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Часто | Астенические состояния. |

Следующие нежелательные реакции были отмечены с момента выпуска препарата Комбиган:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| Системно-органный класс | Частота | Нежелательная реакция |
|---|---|---|
| Нарушения со стороны органа зрения | Частота неизвестна | Затуманивание зрения. |
| Нарушения со стороны сердца | Частота неизвестна | Аритмия, брадикардия, тахикардия. |
| Нарушения со стороны сосудов | Частота неизвестна | Снижение артериального давления |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Частота неизвестна | Покраснение кожи лица. |

Дополнительные нежелательные явления, которые наблюдались при применении одного из действующих веществ, и потенциально могут возникать при применении препарата Комбиган:

Бримонидин:

| Системно-органный класс | Нежелательная реакция |
|---|---|
| Психические нарушения | Бессонница. |
| Нарушения со стороны органа зрения | Ирит, иридоциклит (передний увеит), миоз. |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Симптомы со стороны верхних дыхательных путей, одышка. |
| Желудочно-кишечные нарушения | Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Кожные реакции, включая эритему, отек лица, зуд, сыпь и расширение кровеносных сосудов. |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Системные аллергические реакции. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тимолол:

Так же как и другие местно применяемые офтальмологические препараты, препарат Комбиган всасывается в системный кровоток. Всасывание тимолола может вызывать нежелательные эффекты, аналогичные наблюдаемым при применении системно действующих бета-адреноблокаторов.

Частота возникновения нежелательных реакций после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении.

При применении офтальмологических бета-адреноблокаторов наблюдались дополнительные нежелательные реакции, которые могут также наблюдаться при применении препарата Комбиган:

| **Системно-органный класс** | **Нежелательная реакция** |
|---|---|
| Нарушения со стороны иммунной системы | Системные аллергические реакции, включая ангионевротический отек, крапивницу, локализованную и генерализованную сыпь, зуд, анафилактическую реакцию, системная красная волчанка. |
| Нарушения метаболизма и питания | Гипогликемия. |
| Психические нарушения | Бессонница, кошмарные сновидения, потеря памяти, галлюцинации. |
| Нарушения со стороны нервной системы | Острое нарушение мозгового кровообращения, церебральная ишемия, усиление признаков и симптомов тяжелой псевдопаралитической миастении (*myasthenia gravis*), парестезии. |
| Нарушения со стороны органа зрения | Кератит, отслойка сосудистой оболочки после хирургических вмешательств по улучшению оттока внутриглазной жидкости, снижение чувствительности роговицы, эрозия роговицы, птоз, диплопия |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта | Шум в ушах. |
| Нарушения со стороны сердца | Боль в грудной клетке, отек, атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, сердечная недостаточность. |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | |
|---|---|
| Нарушения со стороны сосудов | Синдром Рейно, похолодание конечностей. |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Бронхоспазм (преимущественно у больных с бронхообструктивными заболеваниями в анамнезе), одышка, кашель. |
| Желудочно-кишечные нарушения | Диспепсия, боль в животе, рвота. |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Алопеция, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза, кожная сыпь. |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Миалгия. |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Сексуальная дисфункция, снижение либидо. |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Утомляемость. |

Нежелательные реакции, отмеченные при применении глазных капель, содержащих фосфаты

Очень редко в связи с использованием глазных капель, содержащих фосфаты, у некоторых пациентов со значительными повреждениями роговицы отмечались случаи кальцификации роговицы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

**4.9. Передозировка**

В редких сообщениях о передозировке препарата Комбиган у взрослых какие-либо нежелательные исходы отсутствуют.

Симптомы

*Бримонидин*

*Передозировка при местном применении*

Полученные сообщения о нежелательных явлениях в основном соответствовали явлениям, описанным в качестве нежелательных реакций.

*Передозировка при случайном приеме внутрь*

Имеется крайне ограниченная информация, касающаяся случайного приема внутрь бримонидина у взрослых. Единственным нежелательным явлением, отмеченным до настоящего времени, является артериальная гипотензия. Отмечалось, что за эпизодом артериальной гипотензии следовала артериальная гипертензия «рикошета». При передозировке, вызванной препаратами группы альфа2-адреномиметиков, сообщалось о следующих симптомах: снижение артериального давления, астения, рвота, сонливость, седативный эффект, брадикардия, аритмии, миоз, апноэ, гипотония, гипотермия, угнетение дыхания, судороги.

*Тимолол*

Симптомы общей передозировки тимолола: брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, головная боль, головокружение, остановка сердца. В исследовании показано, что тимолол не выводится при гемодиализе полностью.

Лечение

Лечение передозировки включает поддерживающую и симптоматическую терапию; следует поддерживать проходимость дыхательных путей пациента.

Дети

При случайном приеме внутрь бримонидина пациенты детского возраста испытывали следующие симптомы: угнетение центральной нервной системы, кратковременную спутанность сознания, кому или угнетение сознания, сон, сонливость, мышечную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гипотонию, брадикардию, гипотермию, бледность кожных покровов, угнетение дыхания и апноэ; что повлекло за собой необходимость срочной госпитализации в отделение неотложной терапии, в отдельных случаях – проводилась интубация трахеи. Сообщалось о полном восстановлении функций во всех заявленных случаях в период от 6 до 24 часов.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; противоглаукомные препараты и миотические средства; бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: S01ED51

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Комбиган – комбинированное лекарственное средство, включающее в состав 2 активных вещества: бримонидин – адреномиметик, оказывающий стимулирующее действие на альфа2-адренорецепторы, и тимолол – блокатор бета-адренорецепторов. Оба активных вещества снижают ВГД за счет сочетанного взаимодействия, приводя к значительно более выраженному гипотензивному эффекту по сравнению с эффектом каждого из компонентов в отдельности.

Бримонидин - агонист альфа-адренергических рецепторов, причем он обладает в 1000 раз большей селективностью в отношении альфа2-адренорецепторов по сравнению с альфа1-адренорецепторами. Селективность выражается в отсутствии мидриаза и вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла. Гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счет снижения образования внутриглазной жидкости и повышения её оттока по увеосклеральному пути.

Тимолол - неселективный бета-адреноблокатор, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Тимолол снижает ВГД за счет снижения образования внутриглазной жидкости. Точный механизм действия не установлен, возможно, он связан с угнетением синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и вызывается эндогенной стимуляцией бета-адренергических рецепторов.

### 5.2. Фармакокинетические свойства

Средние значения максимальной концентрации препарата в плазме крови ($C_{max}$) бримонидина и тимолола после применения препарата Комбиган составляли 0,0327 и 0,406 нг/мл, соответственно.

*Бримонидин*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При инстилляции 0,2% раствора в виде глазных капель концентрация бримонидина в плазме крови очень низкая. Бримонидин в незначительной степени подвергается метаболизму в тканях глаза, связь с белками плазмы крови составляет около 29%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата после местного применения в среднем – около 3 часов.

Основная часть препарата (около 74% всосавшейся в системный кровоток дозы) выводится почками в виде метаболитов в течение 5 дней, неизмененный препарат в моче не обнаруживается. В исследованиях *in vitro* на клетках печени животных и человека показано, что альдегидоксидаза и цитохром Р450 в значительной мере включены в процесс метаболизма. Следовательно, системное выведение определяется, в первую очередь, метаболизмом препарата в печени.

*Тимолол*

80% тимолола, применяемого в виде глазных капель, попадает в системный кровоток путем абсорбции через сосуды конъюнктивы, слизистой оболочки носа и слезного тракта. После инстилляции глазных капель максимальная концентрация тимолола в водянистой влаге глаза достигается через 1-2 часа.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) тимолола в плазме крови составляет около 7 часов. Тимолол незначительно связывается с белками плазмы крови. Тимолол частично подвергается метаболизму в печени; выводится активное вещество и его метаболиты почками.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид;
Натрия гидрофосфата гептагидрат;
Натрия дигидрофосфата моногидрат;
Хлористоводородная кислота (для коррекции pH);
Натрия гидроксид (для коррекции pH);
Вода.

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

<u>После первого вскрытия</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Срок годности препарата после первого вскрытия флакон-капельницы составляет 28 дней. После истечения указанного времени флакон-капельницу рекомендуется выбрасывать, даже если в ней еще содержится остаточное количество препарата. Это необходимо для того, чтобы избежать опасности инфицирования. На картонной упаковке больным рекомендуется записывать дату вскрытия флакона.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 5 мл препарата во флакон-капельницы из ПЭНП вместимостью 10 мл, укупоренным крышкой из ударопрочного полистирола, покрытой усадочной полимерной пленкой.

По 1 или 3 флакон-капельницы вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»,

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

Тел.: +7 (495) 258-42-77

Эл. почта: russia.info@abbvie.com

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»,

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А»

Тел.: +7 (495) 258-42-77

Эл. почта: pv.russia.cis@abbvie.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.05.2024 № 10118
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Комбиган доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/