

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Brimonidin/timolol Sandoz 2 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje:

2,0 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina  
5,0 mg timolola, v obliki 6,8 mg timololijskega maleata

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje benzalkonijev klorid 0,05 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina  
bistra, zelenkastorumeni raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Znižanje očesnega tlaka (OT) pri bolnikih s kroničnim glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo, ki se nezadostno odzivajo na lokalne antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Z vrhom kapalke se ne dotikajte površin, da ne bi prišlo do okužbe očesa ali kapljic za oko.

#### Odmerjanje

*Priporočeno odmerjanje (vključno s starejšimi osebami)*

Priporočeni odmerek je ena kapljica kombinacije brimonidina in timolola v obolelo oko (oči) dvakrat na dan, v razmaku približno 12 ur. Če boste uporabili več kot eno lokalno zdravilo za očesne bolezni, morate različna zdravila vkapati v časovnem razmiku najmanj 5 minut.

Da zmanjšamo možnost sistemske absorpcije, je potrebno, tako kot pri drugih kapljic za oko, pritisniti na solzni mešiček v notranjem očesnem kotu (okluzija izvodila solznega kanala) ali zapreti veke za 2 minuti. To naredite takoj po vkapanju vsake kapljice. Tako lahko dosežemo manj sistemskih neželenih učinkov in povečanje lokalnega delovanja.

#### *Uporaba pri ledvični in jetrni okvari*

Kombinacije brimonidina in timolola pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic niso proučevali, zato je pri zdravljenju tovrstnih bolnikov potrebna previdnost.

*Pediatrična populacija:* Kombinacija brimonidina in timolola je kontraindicirana pri novorojencih in otrocih (mlajših od 2 let) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8, 4.9).

Varnost in učinkovitost kombinacije brimonidina in timolola pri otrocih ali mladostnikih (starih 2 do 17 let) še ni bila dokazana, zato uporaba pri teh dveh skupinah ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Reaktivna bolezen dihalnih poti, vključno z bronhialno astmo ali ob podatkih o bronhialni astmi v anamnezi, huda kronična obstruktivna pljučna bolezen.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolnega sinusnega vozla, sinuatrialni blok, atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje pri bolnikih brez srčnega vzpodbujevalca, očitno srčno popuščanje, kardiogeni šok.
- Uporaba pri novorojencih in otrocih (mlajših od 2 let) (glejte poglavje 4.8).
- Bolniki, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaze (MAO).
- Bolniki, ki se zdravijo z antidepresivi, ki vplivajo na prenos noradrenalina (npr. triciklični antidepresivi in mianserin).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Pediatrična populacija

Otroci stari 2 leti ali starejši, posebej tisti, stari med 2 in 7 let in/ali teški 20 kg ali manj, morajo biti previdno obravnavani in pod strogim nadzorom zaradi visoke incidence in resnosti somnolence. Varnost in učinkovitost kombinacije brimonidina in timolola pri otrocih in mladostnikih (starih med 2 in 17 let) ni bila ugotovljena (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri kliničnem preizkušanju kombinacije brimonidina in timolola se je pri nekaterih bolnikih pojavila alergijska reakcija oči (alergijski konjunktivitis in alergijski blefaritis). Alergijski konjunktivitis so opazili pri 5,2 % bolnikov. Alergijske reakcije se največkrat pojavijo med 3. in 9. mesecem, kar je bil vzrok, da je 3,1 % bolnikov opustilo uporabo zdravila. Alergijski blefaritis je bil redek (manj kot 1 % primerov). Ob pojavu alergijskih reakcij moramo zdravljenje s kombinacijo brimonidina in timolola prekiniti.

Poročali so o zapozneli preobčutljivosti oči pri dajanju 0,2 % raztopine brimonidinijevega tartrata, ki je verjetno povezana s povišanjem očesnega tlaka (POT).

Kot druga lokalno uporabljena zdravila za očne bolezni, se tudi kombinacija brimonidina in timolola lahko absorbira v sistemski krvni obtok. Povečane sistemske absorpcije posameznih učinkovin niso opazili.

Zaradi zdravilne učinkovine, ki deluje na adrenergične receptorje beta, timolola, lahko pride do enakih srčnožilnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov, kot jih opazimo pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta.

Incidenca sistemskih neželenih učinkov ob lokalni uporabi v očesu je nižja kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

#### *Srčne bolezni:*

Bolnike s srčnožilnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino in srčnim popuščanjem) in bolnike na zdravljenju hipotenzije z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta je treba kritično oceniti in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi je treba biti pozoren na znake poslabšanja teh bolezni in na znake neželenih učinkov.

Zaradi negativnega učinka na čas prevajanja morate biti pri predpisovanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta bolnikom s srčnim blokom prve stopnje izjemno previdni.

V primeru, da je potrebna ukinitiv zdravljenja, morate pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo zdravljenje ukinjati postopoma (kot pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta), da ne pride do motenj srčnega ritma, miokardnega infarkta ali nenadne smrti.

#### *Žilne bolezni:*

Pri zdravljenju bolnikov s hudimi motnjami/bolezniimi perifernega krvnega obtoka (npr. hudimi oblikami Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je potrebna previdnost.

#### *Bolezni dihal:*

Po uporabi nekaterih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za uporabo v očesu so opazili neželene učinke na dihalo, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo.

Kombinacijo brimonidina in timolola je treba pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo uporabljati previdno in le v primeru, ko morebitna korist odtehta morebitno tveganje.

#### *Hipoglikemija/sladkorna bolezen*

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontani hipoglikemiji, in pri bolnikih z nestabilno sladkorno boleznijo, ker lahko antagonist adrenergičnih receptorjev beta prikrije znake in simptome akutne hipoglikemije.

#### *Hipertiroidizem*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo znake hipertiroidizma.

Pri bolnikih z metabolno acidozo in nezdravljenim feokromocitomom (benigno novotvorbo tkiva nadledvične žleze) je pri uporabi potrebna previdnost.

#### *Bolezni roženice*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta za uporabo v očesu lahko povzročijo suhost oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

#### *Drugi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta*

Učinki na očesni tlak ali znani učinki sistemske uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta se lahko okrepijo, če timolol predpišete bolnikom, ki že prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba pozorno opazovati. Uporaba dveh antagonistov adrenergičnih receptorjev beta z lokalnim delovanjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Anafilaktična reakcija*

Med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta se lahko bolniki, ki imajo v anamnezi atopične bolezni ali hudo anafilaktično reakcijo na različne alergene, intenzivneje odzovejo na ponavljajočo se aplikacijo alergenov in postanejo neodzivni na običajni odmerek adrenalina, ki ga uporabljamo za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

#### *Odstop žilnice*

Pri jemanju zdravil, ki zmanjšujejo nastajanje prekatne vodice v očesu (timolol, acetazolamid), so po filtracijskih posegih poročali o odstopu žilnice.

#### *Kirurška anestezija*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta za uporabo v očesu lahko zavirajo sistemske agonistične učinke na adrenergičnih receptorjih beta npr. adrenalina. Če bolnik prejema timolol, morate o tem obvestiti anesteziista.

Pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo, ki so bili na dializi, je zdravljenje s timololom povzročilo izrazito hipotenzijo.

Konzervans v zdravilu Brimonidin/timolol Sandoz, benzalkonijev klorid, lahko povzroči draženje oči. Pred vkapanjem kapljic odstranite kontaktne leče in počakajte najmanj 15 minut pred ponovno vstavitvijo. Znano je, da lahko benzalkonijev klorid spremeni barvo mehkih kontaktnih leč, zato preprečite stik z mehкими kontaktnimi lečami.

Kombinacija brimonidina in timolola ni bila preiskušena na bolnikih z glavkomom zaprtega zakotja.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Opravljenih ni bilo nobenih raziskav o interakcijah za fiksno kombinacijo brimonidina in timolola. Čeprav raziskave o specifičnih interakcijah kombinacije brimonidina in timolola z drugimi zdravili niso bile opravljene, obstaja možnost, da se pojavijo aditivni ali okrepljeni učinki z zdravilnimi učinkovinami, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja (alkohol, barbiturati, opiat, sedativi ali anestetiki).

Obstaja možnost aditivnih učinkov, ki lahko privedejo do hipotenzije in/ali znatne bradikardije, kadar se raztopina antagonistov receptorjev beta za uporabo v očesu uporablja skupaj s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amjodaronom), digitalisovimi glikozidi, parasimpatikomimetiki ali gvanetidinom.

Poročali so tudi o zelo redkih (<1 na 10.000) primerih hipotenzije po uporabi brimonidina, zato se priporoča previdnost pri uporabi kombinacije brimonidina in timolola s sistemskimi antihipertenzivi.

Poročali so o midriazi, ki je nastala kot posledica sočasne uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta za uporabo v očesu in adrenalina. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko okrepijo hipoglikemične učinke antidiabetikov in prikrijejo znake in simptome hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzivna reakcija, ki nastopi ob nagli ukinitvi klonidina, je lahko še okrepljena pri jemanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

Poročali so o okrepljenem sistemskem antagonizmu receptorjev beta (npr. znižan srčni utrip, depresija) pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom in paroksetinom) in timololom.

Sočasna uporaba antagonistov receptorjev beta z anestetiki lahko oslabi kompenzatorno tahikardijo in poveča tveganje za hipotenzijo (glejte odstavek 4.4), zato mora biti anesteziolog obveščen o bolnikovem jemanju kombinacije brimonidina in timolola.

Potrebna je previdnost pri uporabi kombinacije brimonidina in timolola skupaj z jodovimi kontrastnimi sredstvi ali intravenskim dajanjem lidokaina.

Cimetidin, hidralazin in alkohol lahko povečajo koncentracijo timolola v plazmi.

Ni podatkov o koncentraciji kateholaminov v krvi po uporabi kombinacije brimonidina in timolola. Previdnost se svetuje pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem aminov iz krvi npr. klorpromazin, metilfenidat, reserpin.

Svetujemo previdnost pri uvedbi (ali spremembi odmerka) sočasnega sistemskega zdravila (ne glede na farmacevtsko obliko), ki lahko reagira z agonisti adrenergičnih receptorjev alfa ali moti njihovo delovanje tj. agonisti ali antagonisti adrenergičnih receptorjev npr. (izoprenalin, prazosin).

Čeprav raziskave o specifičnih interakcijah kombinacije brimonidina in timolola z drugimi zdravili, ki znižujejo očesni tlak niso bile opravljene, obstaja teoretična možnost aditivnega učinka s prostamidi, prostaglandini, zaviralci karboanhidraze in pilokarpinom.

Uporaba brimonidina je kontraindicirana pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) in bolniki, ki se zdravijo z antidepresivi, ki vplivajo na prenos noradrenalina (npr. triciklični antidepresivi in mianserin), (glejte poglavje 4.3). Bolniki, ki so se zdravili z zaviralci MAO, morajo po končanem zdravljenju počakati 14 dni pred pričetkom zdravljenja s kombinacijo brimonidina in timolola.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni ustreznih podatkov o uporabi fiksne kombinacije brimonidina in timolola pri nosečnicah. Kombinacije brimonidina in timolola ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

##### *Brimonidinijev tartrat*

Na voljo ni nobenih ustreznih podatkov o uporabi brimonidinijevega tartrata pri nosečnicah. Raziskave pri živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri visokih odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Potencialna nevarnost za ljudi ni znana.

##### *Timolol*

Raziskave na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri signifikantno višjih odmerkih od priporočenih za klinično uporabo (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološke raziskave niso pokazale malformacijskih učinkov, kažejo pa na tveganje za zastoj intrauterine rasti pri peroralnem jemanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojencih opazili nekatere znake in simptome antagonizma adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo) pri jemanju antagonistov adrenergičnih receptorjev beta pred porodom. Če sta se brimonidin in timolol uporabljala pred porodom, je treba novorojenca prve dni po rojstvu skrbno opazovati.

##### Dojenje

##### *Brimonidinijev tartrat*

Ni znano, ali se brimonidin izloča v materino mleko pri človeku, izloča pa se v mleko pri podganah.

##### *Timolol*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Kljub temu pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni pričakovati, da bi bile v materinem mleku prisotne zadostne količine, ki bi vodile do kliničnih simptomov antagonizma adrenergičnih receptorjev beta pri dojenčku. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Kombinacije brimonidina in timolola ne smejo uporabljati ženske, ki dojijo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Kombinacija brimonidina in timolola ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Lahko povzroči prehodno zamegljen vid, motnje vida, utrujenost in/ali zaspanost, ki lahko zmanjšajo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Bolnik mora pred vožnjo in upravljanjem s stroji počakati, da ti simptomi minejo.

#### 4.8 Neželeni učinki

Na podlagi 12-mesečnih kliničnih podatkov sta bila najpogosteje prijavljena neželena učinka zdravila hiperemija veznice (približno pri 15 % bolnikov) in pekoč občutek v očesu (približno pri 11 % bolnikov). Večina teh primerov je bila blagih, zato je do ukinitve terapije prišlo le v 3,4 % oz. v 0,5 % primerov.

Med kliničnimi preskušnji s kombinacijo brimonidina in timolola so poročali o naslednjih neželenih učinkih: *Očesne bolezni*

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ): hiperemija veznice, pekoč občutek v očeh

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): občutek zbadanja v očesu, alergijski konjunktivitis, erozije roženice, površinski pikčasti keratitis, srbenje očesa, folikuloza veznice, motnje vida, blefaritis, solzenje, suhe oči, izcedek iz oči, bolečine v očeh, draženje očesa, občutek tujka

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): poslabšanje ostrine vida, edem veznice, folikularni konjunktivitis, alergijski blefaritis, konjunktivitis, motnjave v steklovini, astenopija, fotofobija, hipertrofija papil, bolečine v vekah, pobelitev očesne veznice, edem roženice, roženični infiltrati, odstop steklovine.

*Psihiatrične motnje*

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): depresija

*Bolezni živčevja*

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): somnolenca, glavobol

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): omotica, sinkopa

*Srčne bolezni:*

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): kongestivno srčno popuščanje, palpitanje

*Žilne bolezni*

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): hipertenzija

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): rinitis, suha nosna sluznica

*Bolezni prebavil*

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): suha usta

Občasne ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): motnje okusa, navzea, driska

*Bolezni kože in podkožja*

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): edem vek, srbenje vek, eritem vek

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ): alergijski kontaktni dermatitis

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): astenična stanja

V obdobju trženja so poročali o sledečih neželenih učinkih pri uporabi kombinacije brimonidina in timolola:

*Očesne bolezni*

Neznana: zamegljen vid

*Srčne bolezni:*

Neznana: aritmija, bradikardija, tahikardija

*Žilne bolezni*

Neznane: hipotenzija

*Bolezni kože in podkožja*

Neznana: rdečica obraza

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri posamezni učinkovini in bi se lahko pojavili tudi pri kombinaciji brimonidina in timolola:

*Brimonidin*

*Očesne bolezni:* iritis, iridociklitis (anteriorni uveitis), mioza

*Psihiatrične motnje:* nespečnost

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:* simptomi zgornjih dihal, dispneja

*Bolezni prebavil:* gastrointestinalni simptomi

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:* sistemske alergijske reakcije

*Bolezni kože in podkožja:* občutljiva koža, vključno z eritemom, oteklina obraza, pruritus, izpuščaji in vazodilatacija.

Kjer so brimonidin uporabljali kot del zdravljenja kongenitalnega glavkoma, so se pojavili sledeči simptomi prevelikega odmerjanja z brimonidinom pri novorojenih in otrocih (mlajših od 2 let), ki so prejeli brimonidin: izguba zavesti, letargija, somnolenca, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cianoza, bledica, dihalne motnje in apneja (glejte poglavje 4.3).

Visoka incidenca in znaki resne somnolence so se pojavili pri otrocih starih 2 leti in več, še posebej pri tistih, starih med 2 in 7 let in/ali težkih 20 kg ali manj (glejte poglavje 4.4).

*Timolol*

Kot pri drugih lokalnih zdravilih za zdravljenje očesnih bolezni se tudi kombinacija brimonidina in timolola (brimonidinijev tartrat in timolol) absorbira v sistemski krvni obtok. Zaradi absorpcije timolola se lahko pojavijo podobni neželeni učinki kot pri sistemskih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta.

Incidenca sistemskih neželenih učinkov ob lokalni uporabi v očesu je nižja kot pri sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta za uporabo v očesu in se lahko pojavijo tudi pri kombinaciji brimonidina in timolola, so navedeni v nadaljevanju:

*Bolezni imunskega sistema:* sistemske alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokalnimi in splošnimi izpuščaji, srbenjem, anafilaksijo.

*Presnovne in prehranske motnje:* hipoglikemija.

*Psihiatrične motnje:* nespečnost, nočne more, izguba spomina.

*Bolezni živčevja:* cerebrovaskularni učinki, cerebralna ishemija, povečanje znakov in simptomov miastenije gravis, parestezija.

*Očesne bolezni:* keratitis, odstop žilnice po filtracijskem kirurškem posegu (glejte razdelek 4.4), zmanjšana občutljivost roženice, erozija roženice, ptoza, diplopija.

*Srčne bolezni:* bolečine v prsnem košu, edem, atrioventrikularni blok, srčni zastoj, srčna odpoved.

*Žilne bolezni:* Raynaudov sindrom, hladne dlani in stopala.

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:* bronhospazem (predvsem pri bolnikih z obstoječo bronhospastično boleznijo), dispneja, kašelj.

*Bolezni prebavil:* dispepsija, bolečina v trebuhu, bruhanje.

*Bolezni kože in podkožja:* alopecija, psoriazi podoben izpuščaj ali poslabšanje psoriaze, kožni izpuščaji.

*Bolezni mišično-skeletnega in vezivnega tkiva:* mialgija.

*Bolezni reproduktivnega sistema in dojk:* motnje pri spolnosti, zmanjšan libido.

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:* utrujenost.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Redka poročila o prevelikem odmerjanju kombinacije brimonidina in timolola pri človeku ne navajajo primerov neželenih učinkov zdravila. V primeru prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko in podporno. Zagotoviti moramo prehodnost dihalnih poti.

##### *Brimonidin*

*Okularno preveliko odmerjanje (odrasli):* Poročila so omejena predvsem na primere že znanih neželenih učinkov za učinkovino brimonidin.

##### *Sistemska preveliko odmerjanje kot posledica naključnega zaužitja (odrasli):*

Ni veliko podatkov o naključnem zaužitju zdravilne učinkovine brimonidina pri odraslih. Najpogostejši neželeni učinek prevelikega odmerka zdravilne učinkovine je bila hipotenzija. Poročali so o hipotenzivni epizodi, kateri je sledila povečana hipertenzija. Poročali so, da je preveliko odmerjanje po peroralni uporabi drugih agonistov adrenergičnih receptorjev alfa-2 povzročilo simptome, kot so hipotenzija, astenija, bruhanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, depresija dihanja in epileptični napadi.

##### *Pediatrična populacija*

Poročali so o nekaj primerih resnih neželenih učinkov po nenamernem zaužitju brimonidina pri pediatričnih pacientih, pri katerih so se pojavili sledeči simptomi: depresija CŽS (centralnega živčnega sistema), običajno začasna koma ali nizka stopnja zavesti, letargija, somnolenca, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bledica, depresija dihanja in apneja. Če je bilo potrebno, so bolnike sprejeli na intenzivno nego z intubacijo. Za vse paciente so poročali, da so si popolnoma opomogli, večinoma v 6 - 24 urah.

##### *Timolol*

Simptomi sistemskega prevelikega odmerjanja timolola so naslednji: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, glavobol, omotica in srčni zastoj. Študija pri bolnikih je pokazala, da se timolol ne odstranjuje zlahka z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**



## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

### *Farmakoterapevtska skupina:*

Zdravila za očesne bolezni – zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice - antagonisti adrenergičnih receptorjev beta – timolol, kombinacije

Oznaka ATC: S01ED51

### Mehanizem delovanja:

Kombinacija brimonidina in timolola vsebuje dve učinkovini: brimonidinijev tartrat in timololijev maleat. Obe učinkovini znižujeta zvišan očesni tlak (OT) s komplementarnim mehanizmom delovanja, zato njun združen učinek dodatno zniža očesni tlak v primerjavi z delovanjem vsake posamezne učinkovine.

Brimonidin in timolol imata hiter začetek delovanja.

Brimonidinijev tartrat je agonist adrenergičnih receptorjev alfa-2, ki je 1.000-krat bolj selektiven za adrenergični receptor alfa-2 kot za adrenergični receptor alfa-1. Zaradi velike selektivnosti ne povzroča midriaze in vazokonstrikcije v mikrožilju, ki sicer nastopi na ksenograftih mrežnice pri ljudeh.

Menijo, da brimonidinijev tartrat zniža očesni tlak, tako da poveča odtekanje prekatne vodice po uveoskleralni poti in zmanjša nastajanje prekatne vodice.

Timolol je neselektiven antagonist adrenergičnih receptorjev beta1 in beta2, ki nima pomembnega intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja ali neposrednega negativno inotropnega učinka na miokard ali lokalnega anestetičnega delovanja (stabilizacija membran). Timolol zniža očesni tlak z zmanjševanjem nastajanja prekatne vodice. Natančen mehanizem delovanja še ni znan, vendar verjetno zavira porast cikličnega AMP, ki nastane zaradi endogenega spodbujanja adrenergičnih receptorjev beta.

### Klinični učinki

V treh nadzorovanih dvojno slepih kliničnih študijah je kombinacija brimonidina in timolola (dvakrat na dan) klinično pomembno aditivno znižala povprečni očesni tlak čez dan v primerjavi s timololom (dvakrat na dan) in brimonidinom (dvakrat na dan ali trikrat na dan), uporabljenima v monoterapiji.

V študiji so pri bolnikih z nezadostno urejenim očesnim tlakom po najmanj 3-tedenskem uvajanju pri katerikoli monoterapiji opažali dodatno znižanje povprečne dnevne vrednosti očesnega tlaka pri kombinaciji brimonidina in timolola (dvakrat na dan), timololu (dvakrat na dan) in brimonidinu (dvakrat na dan) in sicer za 4,5, 3,3 in 3,5 mmHg v času 3-mesečnega zdravljenja. V tej študiji je kombinacija brimonidina in timolola statistično značilno dodatno znižala očesni tlak (v času, ko je učinek zdravila na znižanje očesnega tlaka najnižji) samo v primerjavi z brimonidinom in ne s timololom. Trend večje učinkovitosti kombinacije brimonidina in timolola pa je bil prisoten v vseh ostalih časovnih intervalih. V združenih podatkih pri ostalih dveh preizkušanjih se je pri obeh pokazala statistično značilna prednost kombinacije brimonidina in timolola pred timololom.

Poleg tega, učinek kombinacije brimonidina in timolola na znižanje očesnega tlaka ni bil manjši od učinka, doseženega z adjuvantno terapijo z brimonidinom in timololom (obe učinkovini dvakrat na dan). V dvojno slepih študijah, ki so trajale do 12 mesecev, so pokazali ohranjanje učinka kombinacije brimonidina in timolola na znižanje očesnega tlaka.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Brimonidin in timolol*

Koncentracije brimonidina in timolola v plazmi so določali v navzkrižni študiji, pri kateri so pri zdravih preiskovancih primerjali posamezne monoterapije s kombinacijo brimonidina in timolola. Ugotovili so, da ni bilo statistično pomembnih razlik v vrednostih AUC za brimonidin ali timolol med terapijo s kombinacijo brimonidina in timolola in ustreznima monoterapijama. Povprečni vrednosti najvišjih plazemskih koncentracij  $C_{max}$  za brimonidin in timolol po odmerjanju kombinacije brimonidina in timolola sta bili 0,0327 in 0,406 ng/ml.

### *Brimonidin*

Po vkapanju 0,2 % raztopine kapljic za oko so bile plazemske koncentracije brimonidina pri človeku nizke. Brimonidin se v človeškem očesu slabo presnavlja in se v približno 29 % veže na plazemske beljakovine. Po vkapanju kapljic pri človeku je bil povprečni navidezni razpolovni čas v sistemske krvnem obtoku približno 3 ure.

Pri človeku se brimonidin po peroralni uporabi dobro absorbira in hitro izloči. Poglavitni delež odmerka (približno 74 % odmerka) se je izločil z urinom v obliki presnovkov v petih dneh. V urinu niso našli nespremenjenega zdravila. Študije *in vitro* z uporabo živalskih in človeških jeter kažejo, da se zdravilo presnavlja v veliki meri s pomočjo aldehydne oksidaze in citokromom P 450, zato kaže, da poteka sistemska eliminacija zdravila predvsem z jetrno presnovo.

Brimonidin se v veliki meri in reverzibilno veže na melanin v očesnih tkivih, brez kakršnihkoli neželenih učinkov. Če melanina ni, ne pride do kopičenja.

Brimonidin se v človeškem očesu ne presnavlja v večji meri.

#### *Timolol*

Po vkapanju 0,5 % raztopine kapljic za oko pri osebah po operaciji katarakte je bila največja koncentracija timolola v prekatni vodici eno uro po odmerku 898 ng/ml. Del odmerka se absorbira v sistemske cirkulacijo in se večinoma presnovi v jetrih. Razpolovni čas timolola v plazmi je približno 7 ur. Timolol se delno presnovi v jetrih, izloča pa se skozi ledvice, skupaj s svojimi presnovki. Timolol se ne veže v veliki meri na plazemske proteine.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Okularni in sistemski varnostni profil posameznih učinkovin zdravila je dobro znan. Neklinični podatki ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka na podlagi običajnih študij o farmakološki varnosti posameznih učinkovin, toksičnosti večkratnih odmerkov, genski toksičnosti in karcinogenezi. Dodatne študije toksičnosti v očesu pri večkratnih odmerkih kombinacije brimonidina in timolola prav tako niso pokazale nobenega posebnega tveganja za človeka.

#### *Brimonidin*

Brimonidinjev tartrat nima teratogenih učinkov pri živalih. Pri kuncih je povzročil splav in zmanjšanje rasti po kotitvi pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, ki je približno 37-krat (kunci) oz. 134-krat (podgane) večja od vrednosti, uporabljenih med zdravljenjem pri človeku.

#### *Timolol*

Raziskave pri živalih so pokazale, da antagonisti adrenergičnih receptorjev beta povzročajo zmanjšan pretok krvi skozi popkovo, zmanjšanje rasti ploda, zakasnelo okostenitev, povečano smrtnost ploda in novorojencev, ne pa teratogenosti. Pri timololu so pri visokih odmerkih za mater opazili embriotoksičnost (resorpcija) pri kuncih in fetotoksičnost (zakasnela okostenitev) pri podganah. Raziskave teratogenosti pri miših, podganah in kuncih pri peroralnih odmerkih timolola, do 4.200-krat večjih od odmerka timolola, ki ga vsebuje dnevni odmerek kombinacije brimonidina in timolola pri človeku, niso pokazale malformacije ploda.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzalkonijev klorid

natrijev hidrogenfosfat monohidrat

natrijev dihidrogenfosfat heptahidrat

klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid za uravnavanje pH

prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

Po prvem odprtju: Uporabite v 28 dneh.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Plastenke shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena z majhno gostoto z belo zaporko iz polietilena z veliko gostoto.

Na voljo so naslednja pakiranja:

1 x 5 ml

3 x 5 ml

6 x 5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02123/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 3. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 9. 2015