

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brimonidin/timolol Olikla 2 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg brimonidin-tartrátu a 5 mg timololu (jako 6,8 mg timolol-maleinátu). Jedna kapka roztoku má objem přibližně 32,2 µl, což odpovídá přibližně 64 µg brimonidinu a 161 µg timololu v jedné kapce.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu.

Jeden ml obsahuje 10,58 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, zelenožlutý roztok bez částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Snížení nitroočního tlaku (NOT) u pacientů s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na terapii topickými betablokátory.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Pediatrická populace*

Přípravek Brimonidin/timolol Olikla je kontraindikován u novorozenců a dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.3 Kontraindikace, bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, bod 4.8 Nežádoucí účinky a bod 4.9 Předávkování).

Bezpečnost a účinnost přípravku Brimonidin/timolol Olikla u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let nebyly dosud stanoveny, a proto se použití přípravku u dětí a dospívajících nedoporučuje (viz také body 4.4 a 4.8).

##### *Doporučená dávka u dospělých (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Brimonidin/timolol Olikla do postiženého oka (očí) dvakrát denně, s časovým odstupem přibližně 12 hodin. Pokud pacient používá i jiný topický oční přípravek, má být použit s časovým odstupem nejméně 5 minut. Oční masti se mají podávat jako poslední.

### Způsob podání

Jako u všech očních kapek je ke snížení možné systémové absorpce doporučováno, aby slzný váček byl stlačen ve vnitřním očním koutku nebo aby byla víčka zavřena po dobu dvou minut. To má být provedeno okamžitě po vkápnutí každé kapky. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokálního účinku léčiva.

Aby nedošlo ke kontaminaci očí nebo očních kapek, je nutné zabránit kontaktu hrotu kapátka s jakýmkoli povrchem.

### *Porucha funkce ledvin a jater*

Kombinace brimonidin/timolol nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Proto je při léčbě těchto pacientů nutná zvýšená opatrnost.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, závažné formy chronické obstrukční plicní choroby.
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom, sinoatriální blokáda, druhý nebo třetí stupeň atrioventrikulární (AV) blokády, který není kontrolován pacemakerem. Klinicky zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Použití u novorozenců a dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.8).
- Pacienti léčení inhibitory monoaminoxidázy (MAO).
- Pacienti léčení antidepresiv, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Pediatrická populace

Děti ve věku dvou let a starší, zvláště ve věkové skupině 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností  $\leq 20$  kg, mají být léčeny s opatrností a během léčby přísně monitorovány kvůli zvýšené incidenci a závažnosti somnolence. Bezpečnost a účinnost kombinace brimonidin/timolol u dětí a dospívajících (věkové skupiny od 2 do 17 let) nebyly dosud stanoveny (viz body 4.2 a 4.8).

### *Poruchy oka*

U některých pacientů se v klinických studiích při léčbě brimonidinem/timololem vyskytly oční reakce alergického typu (alergická konjunktivitida a blefaritida). Alergická konjunktivitida byla pozorována u 5,2 % pacientů. Typický začátek byl ve věku mezi 3. a 9. měsícem a tyto potíže měly za následek přerušení léčby u 3,1 % pacientů. Alergická blefaritida byla hlášena vzácně ( $< 1$  %). Pokud jsou pozorovány tyto alergické reakce, má být léčba přípravkem Brimonidin/timolol Olikla přerušena. Při použití 0,2% očního roztoku brimonidin-tartarátu byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, v některých případech spojené se zvýšením nitroočního tlaku.

Kombinace brimonidin/timolol nebyla studována u pacientů s glaukomem s uzavřeným úhlem.

### *Systémové účinky*

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii může být přípravek Brimonidin/timolol Olikla absorbován systémově. Nebylo pozorováno žádné zvýšení systémové absorpce jednotlivých léčivých látek. Vzhledem k beta-adrenergnímu účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s topickým očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

### *Srdeční poruchy*

Po podání timololu byly hlášeny srdeční poruchy a zřídka i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, Prinzmetalova

angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátory a má být zvážena terapie jinými léčivými látkami. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na dobu vedení se pacientům s AV- blokádou 1. stupně mají podávat betablokátory vždy s opatrností.

Pokud je u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nutné přerušit léčbu, má být podobně jako systémová léčba betablokátory vysazována postupně, aby se předešlo poruchám srdečního rytmu, infarktu myokardu nebo náhlému úmrtí.

#### *Cévní poruchy*

Pacienti se závažnou poruchou periferního oběhu (např. těžká forma Raynaudovy nemoci nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

#### *Respirační poruchy*

U pacientů s bronchiálním astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí v důsledku bronchospasmu.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Brimonidin/timolol Olikla používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

#### *Hypoglykemie/diabetes mellitus*

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

#### *Hypertyreoidismus*

Betablokátory mohou rovněž maskovat známky hypertyreoidismu.

Přípravek Brimonidin/timolol Olikla musí být používán s opatrností u pacientů s metabolickou acidózou a neléčeným feochromocytomem.

#### *Korneální poruchy*

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

#### *Další betablokátory*

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání dvou topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Anafylaktické reakce*

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusejí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

#### *Odchlípení choroidey*

Bylo hlášeno odchlípení choroidey po filtračním výkonu při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

#### *Chirurgická anestezie*

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů (např. epinefrinu). Anesteziolog musí být informován, pokud pacient používá timolol.

#### Pomocné látky

Přípravek Brimonidin/timolol Olikla obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Informace pro nositele kontaktních čoček

Konzervační látka benzalkonium-chlorid může být absorbována měkkými kontaktními čočkami a může měnit jejich barvu.

Před podáním tohoto léčivého přípravku je třeba vyjmout kontaktní čočky a nasadit je zpět až po 15 minutách.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné studie interakcí s fixní kombinací brimonidinu a timololu nebyly provedeny. Ačkoli nebyly u kombinace brimonidin/timolol prováděny studie lékových interakcí, má se vzít v úvahu možnost aditivního zesilujícího účinku látek, které mají tlumivý vliv na centrální nervovou soustavu (CNS) (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik nebo guanethidinu. Po aplikaci brimonidinu byly velmi vzácně (méně než 1 z 10 000) hlášeny případy hypotenze. Je proto doporučována opatrnost při současném podávání přípravku Brimonidin/timolol Olikla a systémových antihypertenziv.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokatory používány společně s epinefrinem (adrenalinem). Betablokatory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokatory mohou maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Pokud dojde při současné léčbě betablokatory k náhlému vysazení klonidinu, může být zesílena hypertenzní reakce.

Byla hlášena zesílená betablokáda (tj. snížená tepová frekvence, deprese) při současné léčbě inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem.

Současné použití betablokátorů a anestetik může zmírnit kompenzační tachykardii a zvýšit riziko hypotenze (viz bod 4.4), a proto musí být anesteziolog informován o tom, že pacient používá přípravek Brimonidin/timolol Olikla.

Opatrnosti je třeba, pokud je přípravek Brimonidin/timolol Olikla používán současně s jodovými kontrastními látkami nebo s intravenózně podávaným lidokainem.

Cimetidin, hydralazin a alkohol mohou zvyšovat plazmatické koncentrace timololu.

Neexistují žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání kombinace brimonidin/timolol. Přesto se však doporučuje opatrnost u pacientů užívajících přípravky, jako jsou např. chlorpromazin, methylfenidát, reserpin, které mohou ovlivnit metabolismus a absorpci cirkulujících aminů.

Doporučuje se též opatrnost při zahájení (nebo změně dávky) souběžné léčby systémovým přípravkem (bez ohledu na lékovou formu), který může způsobit interakci s alfa-adrenergními agonisty nebo zasahovat do jejich účinku, tj. agonisty či antagonisty adrenergních receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

Ačkoli nebyly u kombinace brimonidin/timolol prováděny zvláštní studie na lékové interakce, je třeba vzít v úvahu teoretickou možnost dalšího snížení nitroočního tlaku při současné léčbě prostamidy, prostaglandiny, inhibitory karbonanhydrázy a pilokarpinem.

Brimonidin je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergický přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin) (viz bod 4.3). Pacienti, kteří byli podrobeni léčbě inhibitory MAO, mají 14 dní po ukončení léčby počkat, než u nich bude zahájena léčba přípravkem Brimonidin/timolol Olikla.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání fixní kombinace brimonidinu a timololu těhotným ženám. Přípravek Brimonidin/timolol Olikla nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

##### *Brimonidin-tartarát*

Adekvátní údaje o podávání brimonidin-tartarátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých maternotoxických dávkách (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Potenciální riziko pro člověka není známo.

##### *Timolol*

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu v dávkách signifikantně vyšších, než jsou dávky běžně používané v klinické praxi (viz bod 5.3).

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale ukázaly riziko retardace intrauterinního růstu při perorálním podávání betablokátorů. Navíc byly známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátoři podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Brimonidin/timolol Olikla podáván matce během těhotenství až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

##### Kojení

##### *Brimonidin-tartarát*

Brimonidin se vylučuje do mléka laboratorních potkanů, ale není známo, zda se vylučuje do lidského mateřského mléka.

##### *Timolol*

Betablokátoři se vylučují do mateřského mléka. Avšak při podávání terapeutických dávek timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové blokády u kojeného dítěte. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Přípravek Brimonidin/timolol Olikla nemá být používán kojícími ženami.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinků fixní kombinace brimonidinu a timololu na lidskou fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Brimonidin/timolol Olikla má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Brimonidin/timolol Olikla může způsobovat přechodně rozmazané vidění, poruchy vidění, únavu a/nebo spavost, které mohou zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacient má před řízením nebo obsluhováním strojů počkat, dokud tyto symptomy nezmizí.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Na základě klinických dat shromážděvaných 12 měsíců byly hlášeny jako nejčastější nežádoucí účinky hyperemie spojivek (přibližně 15 % pacientů) a pocit pálení očí (přibližně 11 % pacientů). Ve většině případů byly tyto potíže mírné a vedly k přerušení léčby jen u 3,4 %, resp. 0,5 % pacientů.

Následující nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle této konvence: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci nelze určit z dostupných dat).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s brimonidinem/timololem:

| Třída orgánových systémů                          | Četnost     | Nežádoucí účinky   |
|---|-------------|--|
| <i>Poruchy oka</i>                                | Velmi časté | hyperemie spojivek, pocity pálení  |
|   | Časté       | pocit bodání v očích, alergická konjunktivitida, korneální eroze, keratitis punctata superficialis, svědění očí, konjunktivální folikuly, zrakové poruchy, blefaritida, epifora, suché oči, výtok z očí, bolest oka, podráždění očí, pocit cizího tělesa                 |
|   | Méně časté  | zhoršení zrakové ostrosti, edém spojivek, folikulární konjunktivitida, alergická blefaritida, konjunktivitida, zákalky ve sklivci, astenopie, fotofobie, papilární hypertrofie, bolest víček, zblednutí spojivek, edém rohovky, rohovkové infiltráty, odchlípení sklivce |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                      | Časté       | deprese  |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                  | Časté       | somnolence, bolest hlavy   |
|   | Méně časté  | závratě, synkopa   |
| <i>Srdeční poruchy</i>                            | Méně časté  | městnavé srdeční selhání, palpitace  |
| <i>Cévní poruchy</i>                              | Časté       | hypertenze   |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | Méně časté  | rinitida, suché nosní sliznice   |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 | Časté       | sucho v ústech   |
|   | Méně časté  | porucha chuti, nauzea, průjem  |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>               | Časté       | edém očních víček, svědění očních víček, erytém očních víček   |
|   | Méně časté  | kontaktní alergická dermatitida  |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  | Časté       | astenie  |

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, kdy je brimonidin/timolol na trhu:

| Třída orgánových systémů            | Frekvence  | Nežádoucí účinky                  |
|-------------------------------------|------------|-----------------------------------|
| <i>Poruchy oka</i>                  | Není známo | rozmazané vidění                  |
| <i>Srdeční poruchy</i>              | Není známo | arytmie, bradykardie, tachykardie |
| <i>Cévní poruchy</i>                | Není známo | hypotenze                         |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> | Není známo | faciální erytém                   |

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány při léčbě jednou ze složek přípravku a mohou se případně vyskytnout i po podání brimonidinu/timololu:

### Brimonidin

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <i>Poruchy oka</i>           | iritida, iridocyklitida (uveitis anterior), mióza |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | insomnie  |

|   |  |
|---|--|
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | symptomy zánětu horních cest dýchacích, dyspnoe                              |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                 | gastrointestinální symptomy  |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>  | systémové alergické reakce   |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>              | kožní reakce včetně erytému, otoku obličeje, pruritu, vyrážky a vazodilatace |

V případech, kdy byl brimonidin použit u novorozenců a kojenců ve věku do 2 let jako součást medikamentózní léčby kongenitálního glaukomu, byly hlášeny příznaky předávkování brimonidinem, jako jsou např. ztráta vědomí, letargie, somnolence, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza, bledost, respirační deprese a apnoe (viz bod 4.3).

U dětí ve věku 2 let a starších, především u věkové skupiny 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností  $\leq 20$  kg, byla hlášena zvýšená incidence a závažná somnolence (viz bod 4.4).

#### Timolol

Stejně jako ostatní topické látky používané v oftalmologii, je přípravek Brimonidin/timolol Olikla (brimonidin-tartrát/timolol) absorbován do systémového oběhu. Absorpce timololu může způsobit podobné nežádoucí účinky jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů.

Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s topickým očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u očních betablokátorů a které se mohou případně objevit i po podání brimonidinu/timololu, jsou uvedeny níže:

|   |  |
|---|--|
| <i>Poruchy imunitního systému</i>                           | systémové alergické reakce včetně angioedému, urtikarie, lokalizované nebo generalizované vyrážky, pruritu, anafylaktické reakce   |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i>                         | hypoglykemie   |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                                | insomnie, noční můry, ztráta paměti, halucinace  |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                            | cerebrovaskulární příhoda, mozková ischemie, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, parestezie   |
| <i>Poruchy oka</i>  | keratitida, odchlípení choroidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití), snížená citlivost rohovky, korneální eroze, ptóza, diplopie |
| <i>Srdeční poruchy</i>                                      | bolest na hrudi, edém, atrioventrikulární blokáda, srdeční zástava, srdeční selhání  |
| <i>Cévní poruchy</i>  | Raynaudův fenomén, studené ruce a nohy   |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>           | bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou), dyspnoe, kašel   |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                           | dyspepsie, bolest břicha, zvracení   |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>                        | alopecie, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy, kožní vyrážka   |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | myalgie  |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>                 | sexuální dysfunkce, snížené libido   |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>            | únava  |

#### Nežádoucí účinky hlášené u očních kapek obsahujících fosfáty

U některých pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### 4.9 Předávkování

Vzácné případy předávkování brimonidinem/timololem u lidí nevedly k žádným nepříznivým výsledkům. Léčba předávkování má být podpůrná a symptomatická; musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest pacienta.

##### *Brimonidin*

##### *Oční předávkování (dospělí)*

V hlášených případech jsou reakce podobné nežádoucím účinkům, které jsou uvedeny výše.

##### *Systémové předávkování následkem náhodného požití (dospělí)*

Informace ohledně náhodného požití brimonidinu u dospělých jsou velmi omezené. Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byla hypotenze. Byla hlášena jako hypotenzní epizoda, která byla následována „rebound“ hypertenzí. Při perorálním předávkování jinými alfa-2-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, respirační deprese a křeče.

##### *Pediatrická populace*

Případy závažných nežádoucích účinků po náhodném požití očního roztoku brimonidinu pediatrickou populací byly publikovány a hlášeny držiteli rozhodnutí o registraci referenčního přípravku. Jednalo se o symptomy deprese CNS, krátkodobé kóma nebo poruchu vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, respirační deprese a apnoe a vyžadovaly intenzivní péči, případně intubaci. U všech subjektů bylo hlášeno úplné odeznění příznaků obvykle během 6–24 hodin.

##### *Timolol*

Symptomy systémového předávkování timololem jsou: bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, bolest hlavy, závratě a zástava srdce. Studie pacientů ukázaly, že timolol nebyl urychleně dialyzován.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – antiglaukomatika a miotika – betablokátoři – timolol, kombinace.

ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

Přípravek Brimonidin/timolol Olikla sestává ze dvou léčivých látek: brimonidin-tartrátu a timolol-maleinátu. Tyto dvě složky snižují zvýšený nitrooční tlak (NOT) doplňujícím se mechanismem účinku. Kombinovaný účinek vede k dalšímu snížení nitroočního tlaku ve srovnání s účinkem léčivé látky podávané zvlášť. Brimonidin/timolol má rychlý nástup účinku.

Brimonidin-tartrát je agonista alfa-2 adrenergických receptorů, který je tisíckrát selektivnější k alfa-2 adrenoreceptorům než k alfa-1 adrenoreceptorům. Tato selektivita vede k tomu, že nedochází k mydriáze a k absenci vazokonstrikce v mikrocévkách souvisejících s xenografem lidské sítnice.



Brimonidin-tartrát zřejmě snižuje NOT zvýšením uveosklerálního odtoku a snížením tvorby komorové tekutiny.

Timolol je beta-1 a beta-2 neselektivní blokátor adrenergních receptorů, který nemá významnou vnitřní sympatomimetickou, přímou myokardiální depresivní ani lokálně anestetickou (membrány stabilizující) aktivitu. Timolol snižuje NOT snížením tvorby komorové tekutiny. Přesný mechanismus účinku není přesně objasněn, ale pravděpodobně jde o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP, která je způsobená endogenní beta-adrenergní stimulací.

#### Klinická účinnost

Ve třech kontrolovaných dvojitě maskovaných klinických studiích vyvolal brimonidin/timolol (podávaný dvakrát denně) klinicky významné aditivní snížení denního NOT ve srovnání s timololem (dvakrát denně) a brimonidinem (dvakrát nebo třikrát denně) podávanými v monoterapii.

Ve studii u pacientů s nedostatečně kontrolovaným NOT po minimálně tři týdny trvající monoterapii bylo pozorováno aditivní snížení hodnot denního NOT o 4,5; 3,3 a 3,5 mm Hg během tří měsíců léčby brimonidinem/timololem (dvakrát denně), timololem (dvakrát denně) a brimonidinem (dvakrát denně). V této studii mělo být signifikantní snížení NOT demonstrováno pouze pro srovnání brimonidinu/timololu s brimonidinem, nikoli s timololem, nicméně byl pozitivní trend pozorován s převahou ve všech ostatních časových bodech. Shromážděná data ze dvou dalších studií prokázala statistickou převahu brimonidinu/timololu nad timololem.

Navíc účinek brimonidinu/timololu na snížení NOT vykazoval konzistentně noninferioritu v porovnání s kombinovanou léčbou brimonidinem a timololem (oba dvakrát denně). Účinek brimonidinu/timololu na snížení NOT se potvrdil ve dvojitě maskovaných studiích trvajících 12 měsíců.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Kombinace brimonidin/timolol*

Plazmatické koncentrace brimonidinu a timololu byly zjištěny na základě zkřížené studie porovnávající monoterapii s léčbou brimonidinem/timololem u zdravých jedinců. Nebyly zjištěny žádné statisticky signifikantní rozdíly hodnot AUC brimonidinu nebo timololu v monoterapii a kombinaci. Průměrné plazmatické hodnoty  $C_{max}$  pro brimonidin a timolol byly po dávce brimonidinu/timololu 0,0327, resp. 0,406 ng/ml.

### *Brimonidin*

Po očním podání 0,2% roztoku ve formě kapek u lidí jsou plazmatické koncentrace brimonidinu nízké. Brimonidin není ve značné míře metabolizován v lidském oku a vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje přibližně 29 %. Průměrný poločas v systémovém oběhu u lidí byl po topické dávce přibližně tři hodiny.

Po perorálním podání u lidí je brimonidin dobře absorbován a rychle eliminován. Podstatná část dávky (asi 74 %) se vylučuje močí ve formě metabolitů během pěti dní, v moči nebylo zjištěno žádné nezměněné léčivo. *In vitro* studie používající zvířecí a lidská játra ukazují, že metabolismus je zprostředkován hlavně aldehydoxidázou a cytochromem P450. Systémová eliminace je zřejmě primárně zprostředkována hepatálním metabolismem.

Brimonidin se ve značné míře a reverzibilně váže na melanin v očních tkáních bez nějakých nežádoucích účinků. Při absenci melaninu nedochází ke kumulaci.

Brimonidin není ve větším rozsahu metabolizován v oku.

### *Timolol*

Po očním podání 0,5% roztoku pacientům, kteří podstoupili operaci katarakty, bylo vrcholu plazmatických koncentrací v komorové tekutině 898 ng/ml dosaženo 1 hodinu po podání. Část dávky byla systémově absorbována a nejvíce metabolizována v játrech. Biologický poločas timololu

v plazmě je asi 7 hodin. Timolol je částečně metabolizován játry a vylučován, společně s metabolity, ledvinami. Timolol není ve značné míře vázán na plazmatické proteiny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek je dobře znám. Předklinické údaje založené na farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a studiích karcinogenity neodhalily specifické riziko pro člověka. Další studie zaměřené na opakovanou oční toxicitu brimonidinu/timololu prokázaly, že neexistuje žádné jiné riziko pro člověka.

#### *Brimonidin*

Brimonidin-tartrát neměl žádné teratogenní účinky u zvířat, ale způsobil potraty u králíků a snížení postnatálního růstu u laboratorních potkanů při systémové expozici přibližně 37krát, resp. 134krát vyšší než u lidí.

#### *Timolol*

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že betablokátory způsobují snížení průtoku pupečnickové krve, snížení fetálního růstu, opožděnou osifikaci a zvýšení počtu fetálních a postnatálních úmrtí, nepůsobí však teratogenně.

Embryotoxicita u králíků a fetotoxicita u potkanů se projevily při vysokých mateřských dávkách timololu. Studie teratogenity u myší, potkanů a králíků při perorálních dávkách timololu 4 200krát vyšších, než je denní dávka brimonidinu/timololu pro člověka, neprokázaly žádné fetální malformace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Benzalkonium-chlorid  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po prvním otevření lahvičky: spotřebujte během 28 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.  
Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Chraňte před mrazem.

Po prvním otevření lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílá LDPE lahvička s LDPE kapátkem a HDPE šroubovacím uzávěrem s kroužkem garantujícím neporušenost obalu. Jedna lahvička má obsah 5 ml.

Dostupné jsou následující velikosti balení: krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky po 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, Kostelec nad Černými lesy, 281 63, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/300/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. 6. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 6. 2023