

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brimonidin/timolol Olikla 2 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg brimonidínium-tartarátu a 5 mg timololu (6,8 mg vo forme timolólium-hydrogen-maleátu). Jedna kvapka má priemerný objem 32,2 µl, čo zodpovedá približne 64 µg brimonidínu na kvapku a 161 µg timololu na kvapku.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkónium-chloridu.

Jeden ml roztoku obsahuje 10,58 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry, zelenožltý roztok, bez častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou, ktorí nedostatočne odpovedajú na liečbu topickými betablokátormi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Brimonidin/timolol Olikla je kontraindikovaný u novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky) (pozri časť 4.3 Kontraindikácie, časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, časť 4.8

Nežiaduce účinky a časť 4.9 Predávkovanie).

Bezpečnosť a účinnosť lieku Brimonidin/timolol Olikla u detí a dospievajúcich (vo veku 2 až 17 rokov) neboli doteraz stanovené, a preto sa neodporúča použitie u detí a dospievajúcich (pozri tiež časť 4.4 a časť 4.8).

Odporúčané dávkovanie u dospelých (vrátane starších)

Odporúčaná dávka je jedna kvapka lieku Brimonidin/timolol Olikla do postihnuteho oka (očí) dvakrát denne, s časovým odstupom približne 12 hodín. V prípade súbežnej liečby s inými topickými očnými liekmi je potrebné medzi následnými aplikáciami dodržať interval najmenej päť minút. Očné masti sa majú aplikovať ako posledné.

Spôsob podávania

Ako u všetkých očných kvapiek je k zníženiu novej systémovej absorpcie odporúčané, aby bol slzný vak stlačený vo vnútornom očnom kútiku alebo aby boli oči zatvorené po dobu dvoch minút. To sa má

uskutočniť okamžite po kvapnutí každej kvapky. Toto opatrenie môže viesť k zníženiu systémových nežiaducich účinkov a k zvýšeniu miestneho účinku liečiva.

Aby nedošlo ku kontaminácii očí alebo očných kvapiek je nutné zabrániť kontaktu hrotu kvapkadla s akýmkoľvek povrchom.

Použitie pri renálnej a hepatálnej insuficiencii

Brimonidin/timolol Olikla sa neskúmal u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou. Preto je pri liečbe týchto pacientov potrebná zvýšená opatrnosť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, závažnej formy chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.
- Sínusová bradykardia, sick sínus syndróm, sinoatriálna blokáda, druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárneho bloku, ktorý nie je kontrolovaný kardiostimulátorom, srdcové zlyhanie, kardiogénny šok.
- Použitie u novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky) (pozri časť 4.8).
- Pacienti liečení inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).
- Pacienti liečení antidepresívami, ktoré ovplyvňujú noradrenergný prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

Deti vo veku 2 rokov a viac, najmä tie vo veku 2-7 rokov a/alebo s hmotnosťou ≤ 20 kg, sa majú liečiť s opatrnosťou a dôkladne monitorovať kvôli vysokému výskytu a závažnosti ospalosti. Bezpečnosť a účinnosť lieku Brimonidin/timolol Olikla u detí a dospievajúcich (2 až 17 rokov veku) neboli doteraz stanovené (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Poruchy oka

U niektorých pacientov sa v klinických skúšaní pri liečbe brimonidínom/timololom vyskytli očné reakcie alergického typu (alergická konjunktivitída a alergická blefaritída). Alergická konjunktivitída bola pozorovaná u 5,2 % pacientov. Nástup bol zvyčajne medzi 3. a 9. mesiacom a mal za následok prerušenie liečby u 3,1 % pacientov. Alergická blefaritída bola hlásená menej často (< 1 %). Pokiaľ sú pozorované alergické reakcie, má byť liečba liekom Brimonidin/timolol Olikla prerušená.

Po podaní 0,2 % očného roztoku brimonidínium-tartarátu boli hlásené oneskorené očné reakcie z precitlivosti, v niektorých prípadoch spojené so zvýšením VOT.

Brimonidin/timolol Olikla nebol skúmaný u pacientov s glaukómom s uzavretým uhlom.

Systémové účinky

Podobne ako iné lokálne aplikované očné lieky môže byť Brimonidin/timolol Olikla systémovo absorbovaný. Nebolo pozorované zvýšenie systémovej absorpcie jednotlivých liečiv. Kvôli prítomnosti beta-adrenergnej zložky, timololu, sa môžu vyskytnúť rovnaké nežiaduce účinky v oblasti kardiovaskulárneho a pľúcneho systému ako pri systémovej liečbe betablokátormi. Výskyt systémových nežiaducich účinkov v súvislosti s lokálnym očným podaním je nižší ako u systémoveho podania. Opatrenie k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Srdcové poruchy

Po podaní timololu boli zriedkavo hlásené srdcové reakcie vrátane úmrtia súvisiaceho so srdcovým zlyhaním. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (napr. koronárne ochorenie srdca, Prinzmetalová angína a srdcové zlyhanie) a hypotenznou liečbou betablokátormi, má byť kriticky posúdená a zvážená možnosť liečby inými účinnými látkami. U pacientov s kardiovaskulárnym ochorením je potrebné sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich účinkov.

Vzhľadom k negatívnemu účinku na čas prevodu sa betablokátory majú podávať s opatrnosťou pacientom so srdcovou blokádou prvého stupňa.

Ak je podobne ako pri systémovej liečbe betablokátormi nutné prerušenie liečby u pacientov s koronárnym ochorením srdca, liečba má byť vysadená postupne, aby nedošlo k poruchám srdcového rytmu, infarktu myokardu alebo náhlemu úmrtiu.

Cievne poruchy

Pacienti so závažnými periférnymi poruchami/chorobami obehu (napr. závažné formy Raynaudovho ochorenia alebo Raynaudov syndróm) majú byť liečení s opatrnosťou.

Respiračné poruchy

U pacientov s astmou boli po podaní niektorých očných betablokátorov hlásené respiračné účinky, vrátane úmrtia v dôsledku bronchospazmu. U pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou (COPD) má byť Brimonidin/timolol Olikla používaný s opatrnosťou a len v prípade, že potenciálny prínos liečby prevyšuje jej možné riziká.

Hypoglykémia/diabetes

Pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s nestabilným diabetom sa majú podávať betablokátory s opatrnosťou, pretože môžu zakryť prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Hypertyroidizmus

Betablokátory môžu tiež zakryť prejavy hypertyroidizmu. Brimonidin/timolol Olikla musí byť používaný s opatrnosťou u pacientov s metabolickou acidózou a neliečeným feochromocytómom.

Poruchy rohovky

Očné betablokátory môžu vyvolať vysušovanie očí. Pacienti s korneálnou poruchou sa majú liečiť s opatrnosťou.

Ďalšie betablokátory

Vplyv na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokád môžu byť zosilnené v prípade, že sa timolol podá pacientom, ktorí už užívajú systémové betablokátory. Klinická odpoveď u týchto pacientov má byť dôkladne sledovaná. Použitie dvoch topických beta-adrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Pacienti s atopiou v anamnéze alebo ťažkou formou anafylaktickej reakcie na rôzne alergény v anamnéze, ktorým boli podané betablokátory, môžu byť zvýšene reaktívni pri opakovanom vystavení pôsobenia týchto alergénov a nemusia reagovať na bežnú dávku adrenalínu, použitú pri liečbe anafylaktickej reakcie.

Odchlípenie chorioidei

Bolo hlásené odchlípenie chorioidei pri súčasnom podaní liekov potláčajúcich tvorbu komorovej tekutiny (napr. timolol, acetazolamid) po filtračnom zákroku.

Chirurgická anestézia

Očné betablokátory môžu blokovať systémový účinok beta-agonistov napr. adrenalínu. Anestéziológ musí byť preto informovaný o tom, že pacient používa timolol.

Pomocné látky

Brimonidin/timolol Olikla obsahuje konzervačnú látku benzalkónium-chlorid. Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Musí sa používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

Informácie pre používateľov kontaktných šošoviek

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek.

Pred použitím tohto lieku si musíte vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložte po 15 minútach.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne interakčné štúdie s fixnou kombináciou brimonidín/timolol. Aj keď neboli u lieku Brimonidín/timolol Olikla vykonávané štúdie na liekové interakcie, má sa vziať do úvahy možnosť adície alebo potenciácie účinku látok, ktoré majú tlmivý vplyv na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedatíva alebo anestetiká).

Existuje možnosť prídavných účinkov, ako je hypotenzia a/alebo bradykardia, ak je očný roztok betablokátorov podávaný súbežne s perorálne podávanými blokátormi kalciového kanálu, beta-adrenergými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), digitálisovými glykozidmi, parasympatomimetikami alebo guanetidínom. Tiež, po aplikácii brimonidínu boli veľmi zriedkavo (< 1 z 10 000) hlásené prípady hypotenzie. Je preto odporúčaná opatrnosť pri súčasnom podaní lieku Brimonidín/timolol Olikla a systémových antihypertenzív.

Príležitostne bola hlásená mydriáza v dôsledku súčasného podávania očných betablokátorov a adrenalínu (epinefrínu). Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický efekt antidiabetík. Betablokátory môžu zakrývať prejavy a príznaky hypoglykémie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Ak dôjde pri súčasnej liečbe betablokátormi k náhlemu vysadeniu klonidínu, môže byť zosilnená hypertenzívna reakcia.

Zosilnený účinok systémových betablokátorov (napr. zníženie tepovej frekvencie, depresie) bol hlásený pri kombinovanej liečbe s CYP2D6 inhibítormi (napr. chinidínom, fluoxetínom, paroxetínom) a timololom.

Súčasnú aplikáciu betablokátorov a anestetík môže zmierniť kompenzačnú tachykardiu a zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4), a preto musí byť anesteziológ informovaný o tom, že pacient používa Brimonidín/timolol Olikla.

Opatrnosť je potrebná, pokiaľ je Brimonidín/timolol Olikla používaný súčasne s jódovými kontrastnými látkami alebo s intravenózne podávaným lidokaínom.

Cimetidín, hydralazín a alkohol môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie timololu.

Neexistujú žiadne údaje o hladine cirkulujúcich katecholamínov po podaní lieku Brimonidín/timolol Olikla. Napriek tomu sa však odporúča opatrnosť u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a spätné vychytávanie cirkulujúcich amínov, napr. chlórpromazín, metylfenidát, rezerpín.

Odporúča sa tiež opatrnosť pri zahájení (alebo zmene dávky) súbežnej liečby systémovým liekom (bez ohľadu na liekovú formu), ktorý môže interagovať s alfa-adrenergými agonistami alebo zasahovať do ich účinku, napr. agonisti alebo antagonisti adrenergých receptorov (napr. izoprenalín, prazosín).

Napriek tomu, že neboli u lieku Brimonidín/timolol Olikla vykonané špecifické štúdie na liekové interakcie, má sa vziať do úvahy teoretická možnosť ďalšieho zníženia vnútroočného tlaku pri súbežnej liečbe prostamidmi, prostaglandínmi, inhibítormi karboanhydrázy a pilokarpínom.

Brimonidín je kontraindikovaný u pacientov liečených inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) a pacientov užívajúcich antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenergický prenos (napr. tricyklické antidepresíva a miaserín), (pozri časť 4.3). Pacienti, ktorí boli podrobení liečbe inhibítormi monoaminoxidázy majú 14 dní po prerušení liečby počkať, než u nich bude zahájená liečba liekom Brimonidín/timolol Olikla.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fixnej kombinácie brimonidín/timolol u gravidných žien. Brimonidín/timolol Olikla nemá byť používaný počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne potrebné. Opatrenie k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Brimonidínium-tartarát

Neexistujú žiadne dostatočné údaje o použití brimonidínium-tartarátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Timolol

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri dávkach výrazne vyšších ako sú predpokladané dávky pri použití v klinickej praxi (pozri 5.3).

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale preukázali riziko retardácie intrauterinného rastu a to, pokiaľ sú betablokátory podávané perorálne. Navyše boli prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) pozorované u novorodencov, ak boli matke podávané betablokátory až do doby pôrodu. Pokiaľ je Brimonidín/timolol Olikla podávaný v tehotenstve až do doby pôrodu, novorodenci sa majú prvé dni po narodení dôkladne monitorovať.

Dojčenie

Brimonidínium-tartarát

Brimonidín sa vylučuje do mlieka potkanov v období laktácie, ale nie je známe, či sa vylučuje do materského mlieka.

Timolol

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Avšak, pri terapeutických dávkach timololu v očnom roztoku je nepravdepodobné, že by bolo v materskom mlieku prítomné také množstvo, aby vyvolalo klinické symptómy betablokády u dojčiat. Opatrenie k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2

Brimonidín/timolol Olikla sa preto nemá používať u dojčiacich žien.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch fixnej kombinácie brimonidín/timolol na ľudskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brimonidín/timolol Olikla má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Brimonidín/timolol Olikla môže prechodne spôsobovať rozmazané videnie, zrakové poruchy, únavu a/alebo ospalosť, ktorá môže zhoršiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacient má pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov počkať, pokiaľ tieto symptómy neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe klinických údajov zhromažďovaných 12 mesiacov bol hlásený ako najčastejší nežiaduci účinok hyperémia spojoviek (približne 15 % pacientov) a pocit pálenia očí (približne 11 % pacientov). Väčšina týchto prípadov bola mierna a viedla k prerušeniu len u 3,4 % respektíve 0,5 % pacientov.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa nasledujúceho zvyčajného hodnotenia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (frekvenciu nemožno vyhodnotiť z dostupných údajov).

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené počas klinických štúdií s brimonidínom/timololom:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy oka</i>	Veľmi časté	hyperémia spojoviek, pocit pálenia
	Časté	pocit bodania v očiach, alergická konjunktivitída, erózia rohovky, superficiálna bodkovaná keratitída, svrbenie očí, konjunktiválne folikuly, zrakové poruchy, blefaritída, epifora, suchosť očí, výtok z očí, bolesť oka, podráždenie očí, pocit cudzieho telesa
	Menej časté	zhoršenie zrakovej ostrosti, edém spojovky, folikulárna konjunktivitída, alergická blefaritída, konjunktivitída, zákaly v sklovci, astenopia, fotofóbia, papilárna hypertrofia, bolesť viečok, zblednutie spojovky, edém rohovky, rohovkové infiltráty, ablácia zadnosklovcovej membrány
<i>Psychické poruchy</i>	Časté	depresia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	somnolencia, bolesť hlavy
	Menej časté	závraty, synkopa
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Menej časté	kongestívne srdcové zlyhanie, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Menej časté	rinitída, suchosť nosovej sliznice
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	sucho v ústach
	Menej časté	neobvyklé chute, nauzea, hnačka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	edém viečok, svrbenie viečok, erytém viečok
	Menej časté	kontaktná alergická dermatitída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	asténia

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli zaznamenané po tom, čo bol brimonidín/timolol uvedený na trh:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy oka</i>	Neznáme	rozmazané videnie
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Neznáme	arytmia, bradykardia, tachykardia
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	hypotenzia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Neznáme	erytém tváre

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované u jednej zo zložiek a môžu sa prípadne vyskytnúť aj po podaní brimonidínu/timololu:

Brimonidín

<i>Poruchy oka</i>	iritída, iridocyklitída (predná uveitída), mióza
--------------------	--

<i>Psychické poruchy</i>	insomnia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	symptómy horných dýchacích ciest, dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	gastrointestinálne symptómy
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	systémové alergické reakcie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	kožné reakcie vrátane erytému, opuchu tváre, svrbenia, vyrážky a vazodilatácie

U novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky), ktorým bol podávaný brimonidín ako súčasť liečby kongenitálneho glaukómu, boli hlásené príznaky predávkovania brimonidínom, ako strata vedomia, letargia, ospalosť, hypotenzia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, cyanóza, bledosť, útlm dýchania a apnoe (pozri časť 4.3).

U detí vo veku 2 rokov a viac, najmä u tých vo veku 2 – 7 rokov a/alebo s hmotnosťou ≤ 20 kg, bol hlásený vysoký výskyt a závažnosť ospalosti (pozri časť 4.4).

Timolol

Rovnako ako ostatné lokálne podávané oftalmologiká, Brimonidin/timolol Olikla (brimonidínium-tartarát/timolol) sa vstrebáva do systémového obehu. Absorpcia timololu môže spôsobiť nežiaduce účinky podobné ako pri systémových betablokátoroch.

Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Opatrenie k zníženiu systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u očných betablokátorov a môžu sa pravdepodobne objaviť aj u brimonidínu/timololu, sú uvedené nižšie:

<i>Poruchy imunitného systému</i>	systémové alergické reakcie vrátane angioedému, žihľavky, lokálnej a celkovej vyrážky, svrbenia, anafylaktickej reakcie
<i>Poruchy metabolizmu</i>	hypoglykémia
<i>Psychické poruchy</i>	insomnia, nočné mory, strata pamäti, halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>	cerebrovaskulárna príhoda, mozgová ischémia, zhoršenie prejavov a príznakov <i>myastenia gravis</i> , parestézia
<i>Poruchy oka</i>	keratitída, odchlípenie chorioidei po filtračnej operácii (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), znížená citlivosť rohovky, erózia rohovky, ptóza, diplopia
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	bolesť na hrudníku, opuch, atrioventrikulárny blok, zástava srdca, srdcové zlyhanie
<i>Poruchy ciev</i>	Raynaudov syndróm, studené ruky a nohy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s už existujúcou bronchospastickou poruchou), dyspnoe, kašeľ
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	dyspepsia, bolesť brucha, vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	alopécia, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy, kožná vyrážka
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	myalgia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	sexuálna dysfunkcia, znížené libido
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	únava

Nežiaduce reakcie hlásené u očných roztokových kvapiek obsahujúcich fosforečnany:

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s použitím očných roztokových kvapiek obsahujúcich fosforečnany u niektorých pacientov so významným poškodením rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zriedkavo hlásené prípady predávkovania brimonidínom/timololom u ľudí nemali nežiaduce následky. Liečba predávkovania zahŕňa podpornú a symptomatickú liečbu; dýchacie cesty pacienta majú zostať voľné.

Brimonidín

Oftalmologické predávkovanie (dospelí)

V prípadoch, ktoré boli prijaté, boli spravidla príhody už uvedené v zozname nežiaducich účinkov.

Systémové predávkovanie vyplývajúce z náhodného požitia (dospelí)

Existujú len veľmi obmedzené údaje o náhodnom požití brimonidínu u dospelých. Jediný hlásený nežiaduci účinok je hypotenzia. Bolo hlásené, že hypotenzná epizóda bola nasledovaná náhlou hypertenziou. Pri perorálnom predávkovaní inými alfa-2-agonistami boli zaznamenané symptómy ako hypotenzia, asténia, vracanie, letargia, sedácia, bradykardia, arytmia, mióza, apnoe, hypotónia, hypotermia, útlm dýchania a kŕče.

Pediatrická populácia

Po náhodnom požití očného roztoku s obsahom brimonidínium-tartarátu detskými pacientmi boli zverejnené alebo hlásené držiteľovi rozhodnutia o registrácii referenčného lieku závažné nežiaduce účinky. U osôb sa vyskytli príznaky ako útlm CNS, dočasná kóma alebo nízky stupeň vedomia, letargia, somnolencia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, bledosť, respiračná depresia a apnoe a pokiaľ boli indikované, vyžadovali intenzívnu starostlivosť s intubáciou. U všetkých osôb bolo hlásené plné zotavenie obvykle v priebehu 6-24 hodín.

Timolol

Symptómy systémového predávkovania timololom zahŕňajú: bradykardiu, hypotenziu, bronchospazmus, bolesť hlavy, závrat a zástavu srdca. Štúdia pacientov preukázala, že timolol nebol urýchlene dialyzovaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká – antiglaukomatiká a miotiká – betablokátory – timolol, kombinácie

ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Brimonidín/timolol Olikla sa skladá z dvoch liečiv: brimonidínium-tartarátu a timolólium-hydrogenmaleátu. Tieto dve zložky znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) doplnujúcim sa mechanizmom účinku. Kombinovaný účinok vedie k väčšej redukcii vnútroočného tlaku v porovnaní s účinkom každého liečiva podávaného zvlášť. Nástup účinku brimonidínu/timololu je rýchly.

Brimonidínium-tartarát je agonista alfa-2 adrenergých receptorov, ktorý je tisíckrát selektívnejší voči alfa-2 adrenoreceptorom ako voči alfa-1 adrenoreceptorom. Táto selektivita vedie k absencii mydriázy a vazokonstrikcie v mikrocievkach súvisiacich s ľudským retinálnym xenoimplantátom.

Brimonidínium-tartarát zrejme znižuje VOT zvýšením uveosklerálneho odtoku a znížením tvorby komorovej tekutiny.

Timolol je β_1 a β_2 neselektívny blokátor adrenergých receptorov, ktorý nemá významnú vnútornú sympatomimetickú, priamu myokardickú depresívnu ani lokálne anestetickú (membránu stabilizujúcu) aktivitu. Timolol znižuje VOT znížením tvorby komorovej tekutiny. Presný mechanizmus účinku nie je presne objasnený, ale pravdepodobne ide o inhibíciu zvýšenej syntézy cyklického AMP, spôsobenej endogénnou beta-adrenergou stimuláciou.

Klinické účinky

V troch kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách brimonidín/timolol (dvakrát denne) vyvolal klinicky významné prídavné zníženie strednej hodnoty denného VOT v porovnaní s timololom (dvakrát denne) a brimonidínom (dvakrát alebo trikrát denne) podávaných v monoterapii.

V štúdiu u pacientov s nedostatočne kontrolovaným VOT po minimálne 3 týždne trvajúcej monoterapii bolo pozorované ďalšie zníženie strednej hodnoty denného VOT o 4,5, 3,3 a 3,5 mmHg počas 3 mesiacov liečby brimonidínom/timololom (dvakrát denne), respektíve timololom (dvakrát denne) a brimonidínom (dvakrát denne). V tejto štúdiu malo byť signifikantné dodatočné zníženie vnútroočného tlaku demonštrované len na porovnanie s brimonidínom, ale nie s timololom, napriek tomu bol pozorovaný pozitívny trend so superioritou vo všetkých ďalších časových bodoch. Zhromažďované údaje z dvoch ďalších skúšaní preukázali štatistickú prevahu nad timololom.

Efekt zníženia VOT u brimonidínu/timololu bol navyše konzistentne non-inferiórny ako u prídavnej liečby brimonidínom a timololom (oba dvakrát denne).

Účinok brimonidínu/timololu na zníženie VOT sa potvrdil v dvojito zaslepených štúdiách trvajúcich 12 mesiacov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Brimonidín+timolol kombinácia

Plazmatické koncentrácie brimonidínu a timololu boli zistené na základe skríženej štúdie porovnávajúcej liečbu v monoterapii s liečbou brimonidínom/timololom u zdravých jedincov. Neboli zistené štatisticky významné rozdiely hodnôt AUC pre brimonidín alebo timolol v monoterapii a kombinácii brimonidín/timolol. Stredné plazmatické hodnoty C_{max} pre brimonidín a timolol boli po dávke brimonidínu/timololu 0,0327 respektíve 0,406 ng/ml.

Brimonidín

Po očnom podaní 0,2 % očných roztokových kvapiek u ľudí sú plazmatické koncentrácie brimonidínu nízke. Brimonidín nie je v značnej miere metabolizovaný v ľudskom oku a väzba na bielkoviny ľudskej plazmy je približne 29 %. Priemerný zdanlivý polčas v systémovom obehú u ľudí bol po topickej dávke približne 3 hodiny.

Po perorálnom podaní u ľudí je brimonidín dobre absorbovaný a rýchlo eliminovaný. Podstatná časť dávky (asi 74 % dávky) sa vylučuje močom vo forme metabolitov počas 5 dní, v moči nebolo zistené žiadne nezmenené liečivo. In vitro štúdie používajúce zvieraciu a ľudskú pečeň ukazujú, že metabolizmus je sprostredkovaný hlavne aldehydoxidázou a cytochrómom P450. Systémová eliminácia je zrejme primárne sprostredkovaná hepatálnym metabolizmom.

Brimonidín sa značne a reverzibilne viaže na melanín v očných tkanivách bez nejakých neobvyklých účinkov. Pri absencii melanínu nedochádza ku kumulácii.

Brimonidín nie je vo väčšom rozsahu metabolizovaný v ľudskom oku.

Timolol

Po očnom podaní 0,5 % očných roztokových kvapiek osobám, ktorí podstúpili operáciu sivého zákalu, bol vrchol plazmatických koncentrácií timololu v komorovej tekutine 898 ng/ml dosiahnutý 1 hodinu po podaní. Časť dávky je systémovo absorbovaná a najviac metabolizovaná v pečeni. Počas rozpadu timololu v plazme je asi 7 hodín. Timolol je čiastočne metabolizovaný pečeňou a vylučovaný so svojimi metabolitmi obličkami. Timolol nie je v značnej miere viazaný na plazmatické proteíny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek je dobre známy. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti jednotlivých zložiek, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Ďalšie štúdie toxicity po opakovanom očnom podávaní brimonidínu/timololu preukázali, že neexistuje žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Brimonidín

Brimonidínium-tartarát nevyvolal u zvierat žiadne teratogénne účinky, ale spôsobil potrat u králikov a zníženie postnatálneho rastu u potkanov pri systémovej expozícii približne 37-krát, resp. 134-krát vyššej ako sa vyskytuje počas liečby u ľudí.

Timolol

V štúdiách na zvieratách bolo preukázané, že betablokátory spôsobujú zníženie umbilikálneho prietoku krvi, zníženie fetálneho rastu, oneskorenú osifikáciu a zvýšenie fetálneho a postnatálneho úmrtia, nepôsobia však teratogénne. Embryotoxicita (resorpcia) u králikov a fetotoxicita (oneskorená osifikácia) u potkanov sa prejavila pri vysokých dávkach timololu u matiek.

Štúdie teratogenity na myšiach, potkanoch a králikoch pri perorálnych dávkach timololu až 4 200-krát vyšších ako je denná dávka brimonidínu/timololu pre človeka preukázali, že sa nevyskytli žiadne fetálne malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Po prvom otvorení fľašky: použite do 28 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Podmienky uchovávania: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie, avšak fľašku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v mrazničke.

Po prvom otvorení fľašky:

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2021/03816-REG

Uchovávajúce pri teplote do 25°C po prvom otvorení.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela LDPE fľaška s LDPE kvapkadlom a HDPE skrutkovacím uzáverom s poistným krúžkom. Jedna fľaška má objem 5 ml.

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia: škatuľa obsahujúca 1 alebo 3 fľašky s obsahom 5 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0173/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023