

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Briminodină/Timolol Rompharm 2 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție conține:

2,0 mg tartrat de brimonidină (echivalent cu 1,3 mg de brimonidină).

5,0 mg timolol (sub formă de 6,8 mg maleat de timolol).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține clorură de benzalconiu 0,05 mg și fosfați 10,58 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, a se vedea secțiunea 6.1.

### 3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție sterilă limpede, galben-verzuie, practic lipsită de particule.

pH-ul soluției: 6,5 -7,3

Osmolalitatea soluției: 260 -330 mOsmol/kg

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare (PIO) la pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis sau hipertensiune oculară care nu răspund suficient la beta-blocantele topice.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

##### Doze

*Doza recomandată la adulți (inclusiv la vârstnici)*

Doza recomandată este de o picătură de Briminodină/Timolol Rompharm în ochiul afectat (ochii afectați) de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore.

##### *Utilizare la copii și adolescenți*

Briminodină/Timolol Rompharm este contraindicat la nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.8 și 4.9).

Siguranța și eficacitatea brimonidină/timolol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani nu au fost stabilite și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea acestuia la copii sau adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani (vezi pct. 4.4, 4.8 și 4.9).

*Utilizarea în insuficiența renală și hepatică*

Brimonidină/Timolol Rompharm nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării tratamentului la acești pacienți.

#### Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Ca și în cazul oricăror picături oftalmice, pentru a reduce posibila absorbție sistemică, se recomandă comprimarea sacului lacrimal la nivelul unghiului palpebral (ocluzie punctuală) sau închiderea pleoapelor timp de două minute. Acest lucru trebuie efectuat imediat după administrarea fiecărei picături. Acest lucru poate duce la o scădere a incidenței reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale. Pentru a evita contaminarea ochiului sau a picăturilor oftalmice, nu este permis ca vârful picurător să intre în contact cu nicio suprafață.

În cazul în care se utilizează mai multe medicamente cu administrare oftalmică topică, diferitele medicamente trebuie instilate la interval de cel puțin 5 minute.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare alt beta-blocant sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hiperreactivitate bronșică, inclusiv astm bronșic sau antecedente de astm bronșic, afecțiuni pulmonare obstructive cronice severe.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul doi sau trei necontrolat cu un stimulator cardiac, insuficiență cardiacă evidentă, șoc cardiogen.
- Utilizare la nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.8).
- Pacienți tratați cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO).
- Pacienți care utilizează antidepressive care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu, antidepressivele triciclice și mianserina).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Copii și adolescenți

Copiii cu vârsta de 2 ani și peste, în special cei din intervalul de vârstă 2 -7 ani și/sau cu greutatea corporală  $\leq 20$  kg trebuie tratați cu prudență și monitorizați îndeaproape din cauza incidenței și severității ridicate a somnolenței. Siguranța și eficacitatea brimonidină/timolol la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Tulburări oculare

În studiile clinice, unii pacienți au prezentat reacții oculare de tip alergic (conjunctivită alergică și blefarită alergică) la brimonidină/timolol. Conjunctivita alergică a fost observată la 5,2 % dintre pacienți. Debutul a fost de obicei între 3 și 9 luni, ceea ce a dus la o rată globală de întrerupere a tratamentului de 3,1 %.

Blefarita alergică a fost raportată mai rar ( $< 1\%$ ). În cazul în care se observă reacții alergice, tratamentul cu brimonidină/timolol trebuie întrerupt.

În cazul tartratului de brimonidină 0,2 % soluție oftalmică, au fost raportate reacții de hipersensibilitate oculară cu debut tardiv, în privința unora considerându-se că sunt asociate cu o creștere a PIO.

Combinarea brimonidină/timolol nu a fost studiată la pacienții cu glaucom cu unghi închis.

#### Efecte sistemice

Ca și alte medicamente oftalmice administrate topic, Brimonidină/Timolol Rompharm se poate absorbi pe cale sistemică. Nu a fost observată nicio intensificare a absorbției sistemice a substanțelor active individuale. Din cauza componentei beta-blocant adrenergic, timolol, pot apărea aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și alte reacții adverse observate la substanțele beta-blocante adrenergice cu utilizare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice la medicamente după administrarea oftalmică topică este mai mică decât în cazul administrării sistemice. Pentru informații privind modul de reducere a absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

### Tulburări cardiace

Au fost raportate reacții cardiace, inclusiv, rareori, deces asociat cu insuficiență cardiacă în urma administrării de timolol. La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, boli coronariene, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu beta-blocante trebuie evaluat critic și trebuie luată în considerare terapia cu alte substanțe active. Pacienții cu boli cardiovasculare trebuie supravegheați pentru a se observa semnele de agravare a acestor afecțiuni și a reacțiilor adverse.

Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate numai cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul întâi.

Ca și în cazul beta-blocantelor sistemice, dacă este necesară întreruperea tratamentului la pacienții cu boală coronariană, terapia trebuie retrasă treptat, pentru a evita tulburările de ritm, infarctul miocardic sau moartea subită.

### Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări/disfuncții circulatorii periferice severe (de exemplu, forme severe ale bolii Raynaud sau sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

### Tulburări respiratorii

Reacții respiratorii, inclusiv decesul determinat de bronhospasm la pacienții cu astm, au fost raportate în urma administrării oftalmice a unor beta-blocante.

La pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică ușoară/moderată (BPOC) Briminodină/Timolol Rompharm trebuie utilizat cu prudență și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

### Hipoglicemie/diabet

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții predispuși la episoade spontane de hipoglicemie sau la pacienții cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

### Hipertiroidism

Beta-blocantele pot, de asemenea, să mascheze semnele de hipertiroidism.

Briminodină/Timolol Rompharm trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu acidoză metabolică și feocromocitom netratat.

### Afecțiuni ale corneei

Beta-blocantele cu administrare oftalmică pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni ale corneei trebuie tratați cu prudență.

### Alte medicamente beta-blocante

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate atunci când timololul este administrat la pacienții tratați deja cu un medicament beta-blocant cu utilizare sistemică. Răspunsul acestor pacienți trebuie să fie atent observat. Nu se recomandă utilizarea topică a două medicamente beta-blocante adrenergice (vezi pct. 4.5).

### Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau cu antecedente de reacție anafilactică severă la o varietate de alergeni pot fi mai reactivi la provocarea repetată cu astfel de alergeni și nu răspund la doza obișnuită de adrenalină utilizată pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

### Dezlipirea de coroidă

A fost raportată dezlipirea coroidelor odată cu administrarea unui tratament pentru diminuarea umorii apoase (de exemplu, timolol, acetazolamidă) după procedurile de filtrare.

### Anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice beta-blocante pot bloca efectele beta-agoniste sistemice, de exemplu, ale adrenalinei. Anestezistul trebuie informat dacă pacientului i se administrează timolol.

#### Excipienți

##### *Clorură de benzalconiu*

Acest medicament conține 0,25 mg clorură de benzalconiu în fiecare 5 ml de soluție, ceea ce este echivalent cu 0,05 mg/ml.

Clorura de benzalconiu, poate provoca iritații oculare, simptome de xeroftalmie și poate afecta filmul lacrimal și suprafața corneei în cazul utilizării prelungite. Briminodină/Timolol Rompharm trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu xeroftalmie și la pacienții a căror cornee poate fi compromisă. Pacienții trebuie monitorizați în cazul utilizării prelungite.

Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de aplicare și pacientul trebuie să aștepte cel puțin 15 minute înainte de a le reintroduce. Clorura de benzalconiu este cunoscută pentru modificarea culorii lentilelor de contact moi. A se evita contactul cu lentilele de contact moi.

##### *Conținut de fosfați*

Acest medicament conține 52,9 mg de fosfați în fiecare 5 ml de soluție (echivalentul a 10,58 mg/ml), ceea ce poate provoca în cazuri foarte rare opacifieri la nivelul corneei, din cauza formării de depozite de calciu în timpul tratamentului.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu combinația fixă brimonidină/timolol. Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune medicamentoasă cu brimonidină/timolol, trebuie luată în considerare posibilitatea teoretică a unui efect aditiv sau potențator în cazul utilizării concomitente cu deprimante ale SNC (alcool, barbiturice, opiacee, sedative sau anestezice).

Există un potențial de efecte aditive care au ca rezultat hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată atunci când o soluție oftalmică de beta-blocant este administrată concomitent cu blocante ale canalelor de calciu cu utilizare orală, medicamente beta-blocante adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodarona), glicozide digitale, parasimpaticomimetice sau guanetidină. De asemenea, după aplicarea de brimonidină, au fost raportate cazuri foarte rare (< 1 la 10 000) de hipotensiune arterială. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează Briminodină/Timolol Rompharm concomitent cu antihipertensive sistemice.

Ocazional, a fost raportată midriază rezultată în urma utilizării concomitente a beta-blocantelor oftalmice și a adrenalinei (epinefrină). Beta-blocantele pot crește efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice. Beta-blocantele pot masca semnele și simptomele de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Reacția hipertensivă la retragerea bruscă a clonidinei poate fi potențată în cazul administrării de beta-blocante.

A fost raportată o beta-blocadă sistemică potențată (de exemplu, scăderea frecvenței cardiace, deprimare cardiacă) în timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

Utilizarea concomitentă a unui beta-blocant cu medicamente anestezice poate atenua tahicardia compensatorie și crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4) și, prin urmare, medicul anestezist trebuie informat dacă pacientul utilizează Briminodină/Timolol Rompharm.

Trebuie să se manifeste prudență dacă Briminodină/Timolol Rompharm este utilizat concomitent cu substanțe de contrast iodate sau cu lidocaină administrată intravenos.

Cimetidina, hidralazina și alcoolul pot crește concentrațiile plasmatiche ale timololului.

Nu sunt disponibile date privind concentrațiile plasmatice ale catecolaminelor circulante după administrarea de brimonidină/timolol. Cu toate acestea, se recomandă prudență la pacienții care iau medicamente care pot afecta metabolismul și absorbția aminelor circulante, de exemplu, clorpromazină, metilfenidat, rezepină.

Se recomandă prudență la inițierea concomitentă a tratamentului cu (sau la modificarea dozei) o substanță cu utilizare sistemică (indiferent de forma farmaceutică) care poate interacționa cu agoniștii  $\alpha$ -adrenergici sau poate interfera cu acțiunea acestora, adică agoniști sau antagoniști ai receptorilor adrenergici (de exemplu, izoprenalină, prazosin).

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune medicamentoasă cu brimonidină/timolol, trebuie luată în considerare posibilitatea teoretică a unui efect aditiv de scădere a PIO în cazul utilizării concomitente cu prostamide, prostaglandine, inhibitori ai anhidrazei carbonice și pilocarpină.

Brimonidina este contraindicată la pacienții tratați cu inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO) și la pacienții care utilizează antidepressive care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu, antidepressive triciclice și mianserină) (vezi pct. 4.3). Pacienții care au utilizat tratament cu inhibitori MAO trebuie să aștepte 14 zile de la întreruperea acestuia înainte de a începe tratamentul cu Brimonidină/Timolol Rompharm.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate pentru utilizarea combinației fixe brimonidină/timolol la femeile gravide. Brimonidină/Timolol Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este clar necesar. Pentru informații privind modul de reducere a absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

##### *Tartrat de brimonidină*

Nu există date adecvate privind utilizarea tartratului de brimonidină la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze maternotoxice mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

##### *Timolol*

Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze semnificativ mai mari decât cele care ar fi utilizate în practica clinică (vezi punctul 5.3).

Studiile epidemiologice nu au evidențiat efecte malformative, dar au arătat un risc de întârziere a creșterii intrauterine atunci când beta-blocantele sunt administrate pe cale orală. În plus, au fost observate semne și simptome de beta-blocadă (de exemplu, bradicardie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie și hipoglicemie) la nou-născut atunci când beta-blocantele au fost administrate până la naștere. Dacă Brimonidină/Timolol Rompharm se administrează în timpul sarcinii până în momentul nașterii, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în primele zile de viață.

##### Alăptarea

##### *Tartrat de brimonidină*

Nu se știe dacă brimonidina este excretată în laptele uman, dar este excretată în laptele femelei de șobolan care alăptează.

##### *Timolol*

Beta-blocantele sunt excretate în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol conținute în picături oftalmice, nu este probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente pentru a produce simptome clinice de beta-blocadă la sugar. Pentru informații privind modul de reducere a absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Brimonidină/Timolol Rompharm nu trebuie utilizat de femeile care alăptează copii mici.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Briminodină/Timolol Rompharm are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Briminodină/Timolol Rompharm poate provoca încețoșarea tranzitorie a vederii, tulburări de vedere, oboseală și/sau somnolență care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacientul trebuie să aștepte până la dispariția acestor simptome, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Pe baza datelor clinice la 12 luni, cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament au fost hiperemia conjunctivală (aproximativ 15 % dintre pacienți) și senzația de arsură la nivelul ochiului (aproximativ 11 % dintre pacienți). Majoritatea acestor cazuri au fost ușoare și au condus la rate de întrerupere a terapiei de numai 3,4 % și, respectiv, 0,5 %.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu brimonidină/timolol picături oftalmice, soluție:

În cadrul fiecărei grupe de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pentru a clasifica incidența reacțiilor adverse au fost utilizate următoarele terminologii:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ );

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ );

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ );

Foarte rare ( $< 1/10000$ );

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

##### *Tulburări oculare*

Foarte frecvente: hiperemie conjunctivală, senzație de arsură la nivelul ochiului

Frecvente: senzație de usturime la nivelul ochiului, conjunctivită alergică, eroziune corneană, cheratită punctiformă superficială, prurit ocular, foliculită conjunctivală, tulburări de vedere, blefarită, epiforă, xeroftalmie, secreție oculară, durere oculară, iritație oculară, senzație de corp străin

Mai puțin frecvente: acuitate vizuală înrăutățită, edem conjunctival, conjunctivită foliculară, blefarită alergică, conjunctivită, flocoane vitreene, astenopie, fotofobie, hipertrofie papilară, durere palpebrală, albire la nivelul conjunctivei, edem cornean, infiltrate corneene, dezlipire de corp vitros.

##### *Tulburări psihice*

Frecvente: depresie

##### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: somnolență, cefalee

Mai puțin frecvente: amețeli, sincopă

##### *Tulburări cardiace*

Mai puțin frecvente: insuficiență cardiacă congestivă, palpitații

##### *Tulburări vasculare*

Frecvente: hipertensiune arterială

##### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Mai puțin frecvente: rinită, uscăciune nazală

#### *Tulburări gastrointestinale*

Frecvente: xerostomie  
Mai puțin disgeuzie, greață, diaree  
frecvente:

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: edemul palpebral, prurit palpebral, eritem palpebral  
Mai puțin dermatită alergică de contact  
frecvente:

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: stări astenice

#### Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a brimonidină/timolol picături oftalmice, soluție:

#### *Tulburări oculare*

Cu frecvență vedere încețoșată  
necunoscută:

#### *Tulburări cardiace*

Cu frecvență aritmie, bradicardie, tahicardie  
necunoscută:

#### *Tulburări vasculare*

Cu frecvență hipotensiune arterială  
necunoscută:

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Cu frecvență eritem facial  
necunoscută:

#### Reacții adverse suplimentare care au fost observate cu una dintre componente și care pot apărea potențial și la brimonidină/timolol:

#### *Brimonidină*

*Tulburări oculare:* irită, iridociclita (uveită anterioară), mioză

*Tulburări psihice:* insomnie

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:* simptome ale tractului respirator superior, dispnee

*Tulburări gastrointestinale:* simptome gastrointestinale

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:* reacții alergice sistemice

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:* reacție cutanată, inclusiv eritem, edem facial, prurit, erupție cutanată și vasodilatație

În cazurile în care brimonidina a fost utilizată ca parte a tratamentului medical al glaucomului congenital, au fost raportate simptome de supradozaj cu brimonidină, cum ar fi pierdere a conștienței, letargie, somnolență, hipotensiune arterială, hipotonie, bradicardie, hipotermie, cianoză, paloare, deprimare respiratorie și apnee la nou-născuți, sugari și copii cu vârsta sub 2 ani cărora li s-a administrat brimonidină (vezi pct. 4.3).

O incidență și o severitate crescută a somnolenței au fost raportate la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, în special la cei din intervalul de vârstă 2-7 ani și/sau cu greutatea ≤ 20 kg (vezi pct. 4.4).

## *Timolol*

Ca și alte medicamente oftalmologice administrate topic, combinația tartrat de brimonidină /timolol este absorbită în circulația sistemică. Absorbția timololului poate determina reacții adverse similare celor observate în cazul medicamentelor beta-blocante cu administrare sistemică.

Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea oftalmică topică este mai mică decât în cazul administrării sistemice. Pentru informații privind modul de reducere a absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Reacțiile adverse suplimentare care au fost observate cu beta-blocante oftalmice și care pot apărea potențial și la Briminodină/Timolol Rompharm sunt enumerate mai jos:

*Tulburări ale sistemului imunitar:* reacții alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, erupții cutanate localizate și generalizate, prurit, reacție anafilactică

*Tulburări de metabolism și nutriție:* hipoglicemie

*Tulburări psihice:* insomnie, coșmaruri, pierderi de memorie, halucinații

*Tulburări ale sistemului nervos:* accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, augmentare a semnelor și simptomelor de miastenia gravis, parestezie

*Tulburări oculare:* cheratită, dezlipire coroidiană în urma unei intervenții chirurgicale de filtrare (vezi pct. 4.4), scădere a sensibilității corneei, eroziune corneană, ptoză, diplopie

*Tulburări cardiace:* durere toracică, edem, bloc atrioventricular, stop cardiac, insuficiență cardiacă

*Tulburări vasculare:* fenomen Raynaud, mâini și picioare reci

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:* bronhospasm (predominant la pacienții cu boală bronhospastică preexistentă), dispnee, tuse

*Tulburări gastrointestinale:* dispepsie, dureri abdominale, vărsături

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:* alopecie, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbare a psoriazisului, erupție cutanată

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:* mialgie

*Tulburări ale aparatului genital și sânului:* disfuncții sexuale, scădere a libidoului

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:* oboseală

Reacții adverse raportate la picăturile oftalmice care conțin fosfat:

Cazurile de calcifiere a corneei au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor oftalmice care conțin fosfat, la unii pacienți cu cornee deteriorată semnificativ.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Raportările rare de supradozaj cu brimonidină/timolol la om nu au avut ca rezultat niciun efect advers. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere; trebuie asigurată menținerea permeabilității căilor respiratorii ale pacientului.

### Brimonidină

*Supradozaj oftalmic (adulți)*



Evenimentele raportate în cazurile de supradozaj ca urmare a administrării oftalmice au fost, în general, cele deja enumerate ca reacții adverse.

#### *Supradozaj sistemic rezultat din ingestia accidentală (aduți)*

Există informații foarte limitate cu privire la ingestia accidentală de brimonidină la aduți. Singurul eveniment advers raportat până în prezent a fost hipotensiunea arterială. S-a raportat că episodul hipotensiv a fost urmat de hipertensiune arterială de rebound. Au fost raportate cazuri de supradozaj ca urmare a ingestiei altor alfa-2-agoniști, care au provocat simptome precum hipotensiune arterială, astenie, vărsături, letargie, sedare, bradicardie, aritmii, mioză, apnee, hipotonie, hipotermie, deprimare respiratorie și convulsii.

#### *Copii și adolescenți*

Au fost publicate sau raportate cazuri de reacții adverse grave ca urmare a ingestiei involuntare de soluție oftalmică de brimonidină de către subiecți pediatrici. Subiecții au prezentat simptome de deprimare a SNC, de obicei comă temporară sau nivel scăzut de conștiență, letargie, somnolență, hipotonie, bradicardie, hipotermie, paloare, deprimare respiratorie și apnee, și au necesitat internare la terapie intensivă cu intubație, dacă a fost indicat. S-a raportat că toți subiecții și-au revenit complet, de obicei în decurs de 6-24 de ore.

#### Timolol

Simptomele supradozajului cu timolol ca urmare a administrării sistemice includ: bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm, cefalee, amețeli și stop cardiac. Un studiu efectuat la pacienți a arătat că timololul nu dializează rapid.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: oftalmologice – preparate pentru terapia glaucomului și miotice - agenți beta-blocanți – timolol, combinații. Cod ATC: S01ED51

#### Mecanismul de acțiune

Combinația brimonidină/timolol constă în două substanțe active: tartrat de brimonidină și maleat de timolol. Aceste două componente scad presiunea intraoculară (PIO) crescută prin mecanisme de acțiune complementare, iar efectul combinat determină o reducere suplimentară a PIO, în comparație cu oricare dintre componente administrate separat. Brimonidină/timolol are un debut de acțiune rapid.

Tartratul de brimonidină este un agonist al receptorului alfa-2 adrenergic, care este de 1000 de ori mai selectiv pentru adrenoreceptorul alfa-2, decât pentru adrenoreceptorul alfa-1. Această selectivitate are ca rezultat lipsa midriazei și absența vasoconstricției în microvassele asociate cu xenogrefele de retină umană. Se crede că tartratul de brimonidină reduce PIO prin creșterea debitului uveoscleral și reducerea formării umorii apoase.

Timololul este o substanță cu efect de blocare neselectivă a receptorilor adrenergici beta<sub>1</sub> și beta<sub>2</sub>, care nu are o activitate simpatomimetică intrinsecă semnificativă, deprimantă directă a miocardului sau anestezică locală (stabilizatoare de membrană). Timololul scade PIO prin reducerea formării umorii apoase. Mecanismul precis de acțiune nu este stabilit în mod clar, dar este probabilă inhibarea sintezei crescute de AMP ciclic cauzată de stimularea beta-adrenergică endogenă.

#### Eficacitatea clinică

În trei studii clinice controlate, dublu-mascate, combinația brimonidină/timolol (de două ori pe zi) a produs o scădere aditivă semnificativă din punct de vedere clinic a PIO diurne medii, comparativ cu timolol (de două ori pe zi) și brimonidină (de două ori pe zi sau de trei ori pe zi) atunci când a fost administrată ca monoterapie. Într-un studiu efectuat la pacienți a căror PIO a fost insuficient controlată după o perioadă minimă de 3 săptămâni de rodaj cu orice monoterapie, au fost observate scăderi suplimentare ale PIO diurne medii de 4,5, 3,3 și 3,5 mmHg pe parcursul a 3 luni de tratament cu brimonidină/timolol (de două ori pe zi),

timolol (de două ori pe zi) și, respectiv, brimonidină (de două ori pe zi). În acest studiu, la nivelul minim, o scădere suplimentară semnificativă a PIO a putut fi demonstrată doar prin comparație cu brimonidina, dar nu și cu timololul, însă s-a observat o tendință pozitivă cu superioritate la toate celelalte momente. În datele reunite ale celorlalte două studii, s-a observat superioritate statistică față de timolol pe tot parcursul studiului. În plus, efectul de scădere a PIO al combinației brimonidină/timolol a fost în mod constant non-inferior celui obținut prin terapia adăugată cu brimonidină și timolol (toate de două ori pe zi).

Efectul de scădere a PIO al combinației brimonidină/timolol s-a dovedit a fi menținut în studii dublu-mascate cu durată de până la 12 luni.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Brimonidină/timolol

Concentrațiile plasmatice de brimonidină și timolol au fost determinate într-un studiu încrucișat care a comparat tratamentele în monoterapie cu tratamentul cu brimonidină/timolol la subiecți sănătoși. Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește ASC a brimonidinei sau timololului între brimonidină/timolol și tratamentele monoterapice respective. Valorile plasmatice medii ale  $C_{max}$  pentru brimonidină și timolol în urma administrării de brimonidină/timolol au fost de 0,0327 ng/ml și, respectiv, 0,406 ng/ml.

### Brimonidină

După administrarea de brimonidină 0,2 % picături oftalmice, soluție la om, concentrațiile plasmatice de brimonidină sunt scăzute. Brimonidina nu este metabolizată în mod extensiv la nivelul ochiului uman, iar legarea la proteinele plasmatice umane este de aproximativ 29 %. Timpul mediu de înjumătățire aparent în circulația sistemică a fost de aproximativ 3 ore după administrarea topică la om.

În urma administrării orale la om, brimonidina este bine absorbită și rapid eliminată. Cea mai mare parte a dozei (aproximativ 74 % din doză) a fost excretată sub formă de metaboliți în urină, în decurs de cinci zile; în urină nu a fost detectat medicament nemodificat. Studiile *in vitro*, folosind ficat animal și uman, indică faptul că metabolizarea este mediată în mare parte de aldehyd - oxidază și de citocromul P450. Prin urmare, eliminarea sistemică pare a fi în principal metabolismul hepatic.

Brimonidina se leagă în mod extensiv și reversibil de melanina din țesuturile oculare, fără efecte adverse. Acumularea nu se produce în absența melaninei.

Brimonidina nu este metabolizată în proporție mare la nivelul ochilor umani.

### Timolol

După administrarea timolol 0,5 % picături oftalmice, soluție la oameni cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală pentru cataractă, concentrația maximă de timolol a fost de 898 ng/ml în umoarea apoasă la o oră după administrare. O parte din doză este absorbită pe cale sistemică, unde este metabolizată extensiv în ficat. Timololul are un timp de înjumătățire în plasmă de aproximativ 7 ore. Timololul este metabolizat parțial de către ficat, timololul și metaboliții săi fiind excretați de către rinichi. Timololul nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatice.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță ocular și sistemic al componentelor individuale este bine stabilit. Datele nonclinice nu relevă niciun pericol special pentru oameni, pe baza studiilor convenționale ale componentelor individuale în cadrul studiilor de farmacologie de siguranță, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și carcinogenitate. Studiile suplimentare de toxicitate oculară la doze repetate cu brimonidină/timolol nu au arătat, de asemenea, niciun pericol special pentru om.

### Brimonidină

Tartratul de brimonidină nu a provocat efecte teratogene la animale, dar a provocat avorturi la iepuri și reducerea creșterii postnatale la șobolani, la expuneri sistemice de aproximativ 37 și, respectiv, 134 de ori mai mari decât cele obținute în timpul tratamentului la om.

### Timolol

În studiile la animale, s-a demonstrat că beta-blocantele produc reducerea fluxului sanguin ombilical, reducerea creșterii fetale, întârzierea osificării și creșterea mortalității fetale și postnatale, dar nu prezintă teratogenitate. În cazul timololului, la doze materne mari s-a observat embriotoxicitate (resorbție) la iepure și fetotoxicitate (osificare întârziată) la șobolani. Studiile de teratogenitate la șoareci, șobolani și iepuri, la doze de timolol administrate oral de până la 4200 de ori mai mari decât cea conținută în doza zilnică de brimonidină/timolol la om, nu au evidențiat nicio dovadă de malformații fetale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

clorură de benzalconiu  
dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat  
fosfat disodic heptahidrat  
acid clorhidric sau hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

A se utiliza în decurs de 28 de zile de la prima deschiderea a flaconului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la frigider.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă albă, cu picurător din polietilenă albă și capac cu filet din polietilenă albă, sigilat cu inel de siguranță care asigură etanșeitățile și introdus într-o cutie de carton. Fiecare flacon are un volum de umplere de 5 ml.

Mărime de ambalaj: 1×5 ml.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

**8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**

15053/2023/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023