

8. juni 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Brimonidine/Timolol "Stada", øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 29087

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Brimonidine/Timolol "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml opløsning indeholder:

 2,0 mg brimonidintartrat, svarende til 1,3 mg brimonidin

 5,0 mg timolol som 6,8 mg timololmaleat

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Indeholder 0,05 mg benzalkoniumchlorid og 10,58 mg phosphater per ml.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

 Klar grøn-gul opløsning, fri for partikler.

 pH af opløsningen er 6,5 – 7,3.

 Osmolaliteten af opløsningen er 260 – 330 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Reduktion af det intraokulære tryk (IOP) hos patienter med kronisk åbenvinklet glaukom eller okulær hypertension, som ikke responderer tilstrækkeligt på lokale betablokkere.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 For at undgå kontaminering af øjet eller øjendråberne må spidsen på dråbetælleren ikke komme i kontakt med omgivelserne.

Dosering

*Anbefalet dosering til voksne (inklusive ældre)*

Den anbefalede dosis er 1 dråbe Brimonidine/Timolol "Stada" i det eller de berørte øjne 2 gange daglig med ca. 12 timers interval. Hvis der anvendes flere end et lokalt øjenpræparat, bør de forskellige præparater administreres med mindst 5 minutters interval.

Som med andre øjendråber, for at reducere mulig systemisk absorption, anbefales det at trykke på tåresækken ved den indre øjenkrog (punktokklusion) eller lukke øjenlågene i to minutter. Dette bør gøres umiddelbart efter inddrypning af en dråbe. Dette kan reducere de systemiske bivirkninger og øge den lokale aktivitet.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Kombinationen brimonidin/timolol er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion. Derfor skal præparatet anvendes med forsigtighed til disse patienter.

*Børn og unge*

Brimonidine/Timolol "Stada" er kontraindiceret til nyfødte og børn under 2 år (se pkt. 4.3, pkt. 4.4, pkt. 4.8 og pkt. 4.9).

Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 2-17 år er ikke klarlagt, og det bør derfor ikke anvendes til børn og unge (se også pkt. 4.4 og 4.8).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive indholdsstoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Reaktiv luftvejssygdomme inklusive reaktiv asthma bronchiale eller asthma bronchiale i anamnesen, svær kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Sinusbradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, 2. eller 3. grads atrioventrikulært blok, som ikke kontrolleres med pacemaker, symptomgivende hjertesvigt, kardiogent shock.
* Anvendelse til nyfødte og børn under 2 år (se pkt. 4.8).
* Patienter, der er i behandling med monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere).
* Patienter, der får antidepressiva, som påvirker den noradrenerge transmission (f.eks. tri-cykliske antidepressiva og mianserin).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Pædiatrisk population

Børn over 2 år - navnlig børn mellem 2 og 7 år og/eller med legemsvægt < 20 kg - bør behandles med forsigtighed og følges nøje på grund af den høje incidens og sværhedsgrad af sløvhed (se pkt. 4.8). Der mangler dokumentation for sikkerhed og virkning hos børn og unge mellem 2 og 17 år (se pkt. 4.2 og 4.8).

I kliniske forsøg fik nogle patienter allergilignende øjenreaktioner (allergisk konjunktivitis og allergisk blefaritis) under brug af kombinationen brimonidin/timolol. Allergisk konjunktivitis optrådte hos 5,2 % af patienterne. Lidelsen debuterede sædvanligvis efter 3-9 måneder og medførte generelt, at 3,1 % afbrød behandlingen. Allergisk blefaritis var ikke almindeligt, men forekom hos <1 %. I tilfælde af allergiske reaktioner bør brimonidin/timolol seponeres.

Der er rapporteret forsinkede okulære overfølsomhedsreaktioner med brimonidintartrat, oftalmisk opløsning, 0,2 %, hvoraf nogle blev rapporteret som forbundet med en stigning i IOP.

Ligesom andre øjenmidler til lokalbehandling kan der forekomme systemisk absorption af Brimonidine/Timolol "Stada". Der er ikke observeret forstærket systemisk absorption af de enkelte aktive indholdsstoffer. På grund af den beta-adrenerge komponent timolol kan der forekomme samme type kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske betablokkere. Incidensen af systemiske utilsigtede lægemiddelreaktioner efter topisk oftalmisk administration er lavere end ved systemisk administration. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

*Hjertesygdomme*

Der har været rapporteret påvirkninger af hjertet, og i sjældne tilfælde død i forbindelse med hjertesvigt, efter administration af timolol. Hos patienter med hjertesygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, printzmetals angina og hjerteinsufficiens) og hypotension skal behandling med betablokkere vurderes kritisk, og behandling med andre aktive stoffer skal overvejes. Patienter med kardiovaskulære sygdomme skal observeres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger.

På grund af den negative effekt på ledningstiden bør betablokkere anvendes med forsigtighed til patienter med førstegrads AV-blok.

Hvis det er nødvendigt at indstille behandlingen hos patienter med koronar hjertesygdom, bør præparatet i lighed med systemiske betablokkere seponeres gradvist for at undgå rytmeforstyrrelser, myokardieinfarkt eller pludselig død.

*Vaskulære sygdomme:*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/sygdomme (dvs. svære former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) skal behandles med forsigtighed.

*Åndedrætssygdomme:*

Der er rapporteret om respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer, hos patienter med astma efter administration af visse oftalmiske betablokkere.

Brimonidin/timolol bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici.

*Hypoglykæmi/diabetes*

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed til patienter, der har tendens til spontan hypoglykæmi, eller til patienter med labil diabetes, da betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

*Hyperthyroidisme*

Betablokkere kan også maskere tegn på hyperthyroidisme.

Kombinationen brimonidin/timolol bør anvendes med forsigtighed til patienter med metabolisk acidose og ubehandlet fæokromocytom.

*Hornhindesygdomme*

Oftalmiske betablokkere kan medføre øjentørhed. Patienter med hornhindesygdomme skal behandles med forsigtighed.

*Andre betablokkere*

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte effekter af systemisk betablokade kan forstærkes, når timolol gives til patienter, som allerede får en systemisk betablokker. Disse patienters respons skal følges nøje. Brug af to topiske adrenerge β-adrenoceptorblokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

*Anafylaktiske reaktioner*

Under behandling med betablokkere kan patienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaktioner på en række allergener i anamnesen være mere reaktive over for gentagen provokation med sådanne allergener og udvise manglende respons på den sædvanlige dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

*Choroidalløsning*

Der er rapporteret om choroidalløsning ved brug af lægemiddel som hæmmer produktionen af kammervand (f.eks. timolol, acetazolamid) efter filtreringsprocedurer.

*Kirurgisk anæstesi*

Betablokerende oftalmologiske præparater kan blokere effekterne af systemiske beta-agonister som f.eks. adrenalin. Anæstesiologen skal informeres, hvis patienten får timolol.

Hos patienter, som er i dialyse på grund af alvorligt nedsat nyrefunktion, er behandling med timolol sat i forbindelse med udtalt hypotension.

Kombinationen brimonidin/timolol er ikke undersøgt hos patienter med akut glaukom.

*Hjælpestoffer*

Benzalkoniumchlorid kan absorberes af bløde kontaktlinser og kan ændre farven af

kontaktlinserne. Kontaktlinserne skal tages ud, inden lægemidlet bruges, og der skal gå mindst 15 minutter, før kontaktlinserne sættes i igen.

Benzalkoniumchlorid kan også give øjenirritation, især hos patienter med tørre øjne eller problemer med hornhinderne.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med den faste kombination af brimonidin og timolol. Selv om kombinationen brimonidin/timolol ikke er undersøgt i specifikke lægemiddel-interaktionsforsøg, bør den teoretiske mulighed for en additiv eller forstærkende virkning ved anvendelse af CNS-deprimerende midler (alkohol, barbiturater, opioider, sedativa eller anæstetika) tages i betragtning.

Der er mulighed for additiv virkning, som fører til hypotension og/eller udtalt bradykardi, når en opløsning med oftalmiske betablokkere administreres samtidig med orale calcium-antagonister, adrenerge β-adrenoceptorblokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanethidin. Efter applikation af brimonidin er der også rapporteret om meget sjældne (<1 ud af 10.000) tilfælde af hypotension, og der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af brimonidin/timolol og systemiske anti-hypertensiva.

Der er lejlighedsvist rapporteret om mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmiske be-tablokkere og adrenalin (epinephrin).

Betablokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Den hypertensive reaktion på pludselig seponering af clonidin kan blive potenseret ved anvendelse af betablokkere.

Der er rapporteret om forstærket systemisk betablokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) under kombinationsbehandling med CYP2D6-hæmmere (f.eks. kinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Samtidig brug af en betablokker og anæstetika kan svække kompensatorisk takykardi og øge risikoen for hypotension (se pkt. 4.4), og anæstesiologen skal derfor informeres om, at patienten anvender brimonidin/timolol.

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af brimonidin/timolol og iodholdige kontrastmidler eller intravenøst lidocain.

Cimetidin, hydrazalin og alkohol kan øge timolols plasmakoncentration.

Der foreligger ingen oplysninger om niveauet af cirkulerende katekolaminer efter administration af brimonidin/timolol. Der bør dog udvises forsigtighed hos patienter, der tager lægemidler som kan påvirke metabolismen og optagelse af cirkulerende aminer såsom chlorpromazin, methylphenidat og reserpin.

Forsigtighed tilrådes ved indledning af samtidig behandling (eller ved dosisændringer) med et lægemiddel med systemisk effekt (uanset lægemiddelform), som kan udvise interaktion med α-adrenerge agonister eller ændre deres aktivitet, dvs. agonister eller antagonister til adrenerge receptorer (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Selv om der ikke er udført specifikke lægemiddelinteraktionsforsøg med brimonidin/timo­lol, bør der tages højde for den teoretiske mulighed for additiv sænkning af det intraokulære tryk ved anvendelse af prostamider, prostaglandiner, karboanhydrase­hæmmere og pilocarpin.

Brimonidin er kontraindiceret til patienter, som får monoaminoxidase (MAO)-hæmmere, og patienter, som får antidepressiva, der påvirker den noradrenerge transmission (f.eks. tri-cykliske antidepressiva og miaserin) (se pkt. 4.3).

Patienter, der har været i MAO-hæmmerbehandling, bør vente 14 dage efter endt behandling før indledning af behandling med brimonidin/timolol.

**4.6 Graviditet og amning**

 Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brug af den faste kombination af brimonidin og timolol til gravide kvinder. Brimonidin/timolol bør ikke bruges under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

*Brimonidintartrat*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brug af brimonidintartrat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

*Timolol*

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved doser, der var signifikant højere end dem, der skulle anvendes i klinisk brug (se pkt. 5.3).

I epidemiologiske undersøgelser er der ikke forekommet bivirkninger i form af mis-dannelser, men der er påvist en risiko for intrauterin væksthæmning ved peroral admini-stration af betablokkere. Endvidere er der observeret symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) hos den nyfødte, når moderen har fået betablokkere frem til fødslen. Hvis brimonidin/timolol administreres under graviditet frem til tids-punktet for fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første levedage.

Amning

*Brimonidintartrat*

Det vides ikke, om brimonidin udskilles i human modermælk, men det udskilles i mælken hos diegivende rotter.

*Timolol*

Betablokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol i øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at der ville være tilstrækkelige mængder til stede i modermælk til at frembringe kliniske symptomer på betablokering hos spædbørn. Se pkt. 4.2 vedrørende re-duktion af den systemiske absorption.

Brimonidin/timolol bør ikke anvendes i ammeperioden.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Brimonidin/timolol påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Brimonidin/timolol kan medføre forbigående sløret syn, synsforstyrrelser, træthed og/eller sløvhed, hvilket kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienten bør vente med at køre bil eller betjene maskiner, indtil symptomerne har fortaget sig.

**4.8 Bivirkninger**

 Baseret på 12 måneders kliniske data var de hyppigst forekommende bivirkninger kon-junktival hyperæmi (hos ca. 15 % af patienterne) og brænden/svien i øjet (hos ca. 11 % af patienterne). De fleste af disse tilfælde var milde og førte kun til seponering hos henholdsvis 3,4 % og 0,5 %.

Følgende bivirkninger er indberettet fra kliniske forsøg med brimonidin/timolol:

***Øjne***

Meget almindelige (≥1/10): konjunktival hyperæmi, brænden.

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Svien, allergisk konjunktivitis, corneaerosion, keratitis punctata superficialis, øjenpruritus, konjunktival follikulose, synsforstyrrelser, blefaritis, epifora, øjentørhed, øjenflåd, øjensmerter, øjenirritation, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet.

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100): Nedsat synsstyrke, konjunktivalt ødem, follikulær konjunktivitis, allergisk blefaritis, konjunktivitis, mouches volantes, astenopi, fotofobi, pa-pillær hypertrofi, smerter i øjenlåg, konjunktival blegning, ødemer i cornea, infiltrat i cor-nea, løsning af øjets glaslegeme.

***Psykiske forstyrrelser***

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Depression

***Nervesystemet***

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Sløvhed, hovedpine

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100): Svimmelhed, synkope

***Hjerte***

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100): Kongestivt hjertesvigt, palpitationer

***Vaskulære sygdomme***

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Hypertension

***Luftveje, thorax og mediastinum***

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100): Rhinitis, næsetørhed

***Mave-tarm-kanalen***

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Mundtørhed

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100): Smagsforandringer, kvalme, diarré

***Hud og subkutane væv***

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Øjenlågsødem, øjenlågspruritus, øjenlågserytem

Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100): Allergisk kontaktdermatitis

***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***

Almindelige (≥1/100 til <1/10): Asteniske tilstande

Følgende bivirkninger er indberettet efter markedsføring af brimonidin/timolol:

***Øjne***

Ikke kendte: Sløret syn

***Hjerte***

Ikke kendte: Arytmi, bradykardi, takykardi

***Vaskulære sygdomme***

Ikke kendte: Hypotension

***Hud og subkutane væv***

Ikke kendte: Erythema facial

Andre bivirkninger, som er forekommet i forbindelse med en af komponenterne, og som muligvis også vil kunne forekomme med brimonidin/timolol:

Brimonidin

*Øjne*: Iritis, iridocyclitis (anterior uveitis), miosis

*Psykiske forstyrrelser*: Insomni

*Luftveje, thorax og mediastinum*: Øvre luftvejslidelser, dyspnø

*Mave-tarm-kanalen*: Gastrointestinale symptomer

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*: Systemiske allergiske reaktioner

*Hud og subkutane væv*: Hudreaktion, herunder erythem, ansigtsødem, pruritus, udslæt og vasodilatation.

I tilfælde hvor brimonidin har været brugt som led i behandlingen af medfødt glaukom, er der rapporteret symptomer på overdosering af brimonidin såsom bevidsthedstab, apati, somnolens, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose, bleghed, respirations-depression og apnø hos nyfødte og børn under 2 år, der fik brimonidin (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret en høj incidens og sværhedsgrad af sløvhed hos børn fra og med 2 år, især hos børn mellem 2 og 7 år og/eller med legemsvægt < 20 kg (se pkt. 4.4).

Timolol

I lighed med andre topisk anvendte oftalmiske lægemidler absorberes brimonidin­tartrat/timolol i det systemiske kredsløb. Absorption af timolol kan medføre de samme bivirkninger, som ses med systemiske betablokerende midler.

Incidensen af systemiske utilsigtede lægemiddelreaktioner efter topisk oftalmisk administration er lavere end for systemisk administration. Se pkt. 4.2 vedrørende reduktion af den systemiske absorption.

Yderligere bivirkninger, som er observeret med oftalmiske betablokkere, og som potentielt kan forekomme med brimonidin/timolol, er anført herunder:

*Immunsystemet*: Systemiske allergiske reaktioner, herunder angioødem, urticaria, lokaliseret og generaliseret udslæt, pruritus, anafylaktisk reaktion

*Metabolisme*: Hypoglykæmi

*Psykiske lidelser*: Insomni, mareridt, hukommelsestab

Ikke kendt: Hallucination

*Nervesystemet*: Cerebrovaskulær hændelse, cerebral iskæmi, øget forekomst af symptomer på myasthenia gravis, paræstesier

*Øjne*: Keratitis, choroidalløsning efter trabekulektomi (se pkt. 4.4), nedsat følsomhed i cornea, hornhinde-erosion, ptose, diplopia

*Hjerte*: Brystsmerter, ødem, antrioventrikulær blok, hjertestop, hjerteinsufficiens

*Vaskulære sygdomme*: Raynauds syndrom, kolde hænder og fødder

*Luftveje, thorax og mediastinum*: Bronkospasme (hovedsageligt hos patienter med eksiste-rende bronkospastisk lidelse), dyspnø, hoste

*Mave-tarmkanalen*: Dyspepsi, mavesmerter, opkastning

*Hud og subkutane væv*: Alopeci, psoriasiformt udslæt eller forværring af psoriasis, udslæt

*Knogler, led, muskler og bindevæv*: Myalgi

*Det reproduktive system og mammae*: Seksuel dysfunktion, nedsat libido

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*: Træthed

Bivirkninger indberettet for øjendråber, der indeholder phosphater:

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet corneal forkalkning forbundet med brug af øjendråber, der indeholder phosphat, hos patienter med svært beskadigede hornhinder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Sjældne rapporter om overdosering af brimonidin/timolol til mennesker medførte ikke nogen uønskede udfald. Behandling af en overdosis omfatter supportiv og symptomatisk behandling. Patientens luftveje skal holdes frie.

Brimonidin

*Oftalmisk overdosis (voksne)*:

I de modtagne tilfælde har de hændelser, der blev rapporteret, generelt været dem, der allerede er anført som bivirkninger.

*Systemisk overdosis som følge af utilsigtet indtagelse (voksne):*

Der foreligger meget begrænset information om utilsigtet indtagelse af brimonidin hos voksne. Den eneste uønskede hændelse, der hidtil er rapporteret, er hypotension. Det blev rapporteret, at den hypotensive episode blev efterfulgt af rebound-hypertension. Det er rapporteret, at orale overdoser af andre alfa-2-agonister har medført symptomer som f.eks. hypotension, asteni, opkastning, apati, sedation, bradykardi, arytmier, miosis, apnø, hypotoni, hypotermi, respirationsdepression og krampeanfald.

*Pædiatrisk population*

Der er offentliggjort eller indberettet flere tilfælde af alvorlige bivirkninger, efter at børn har indtaget brimonidin ved en fejltagelse. Børnene fik symptomer på hæmning af centralnervesystemet, typisk midlertidig koma eller lavt bevidsthedsniveau, apati, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, bleghed, respirationsdepression og apnø, og måtte indlægges på intensiv afdeling og i visse tilfælde intuberes. Alle kom sig fuldstændig, de fleste af dem i løbet af 6-24 timer.

Timolol

Symptomer på systemisk overdosering af timolol omfatter: bradykardi, hypotension, bron-kospasme, hovedpine, svimmelhed og hjertestop. Et forsøg med patienter viste, at timolol ikke var let dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: S 01 ED 51. Ophthalmologica – antiglaucom-midler og miotica - beta-blokerende midler – timolol, kombinationer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme

Brimonidin/timolol indeholder to aktive stoffer: brimonidintartrat og timololmaleat. Disse to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk gennem komplementære virkemåder, og den samlede virkning medfører en øget trykreduktion i forhold til hvert af stofferne givet som monoterapi. Virkningen opnås hurtigt.

Brimonidintartrat er en adrenerg alfa-2-receptoragonist, som er 1000 gange mere selektiv over for alfa-2-adrenoreceptorer end over for alfa-1-adrenoreceptorer. Denne selektivitet resulterer i udeblivelse af mydriasis og manglende vasokonstriktion i mikrokar i forbindelse med retinatransplantation hos mennesker.

Brimonidintartrat menes at sænke det intraokulære tryk ved at øge det uveosklerale flow og reducere kammervandsproduktionen.

Timolol er et beta1- og beta2- nonselektivt adrenergt receptorblokerende middel uden signifikant intrinsisk sympatomimetisk, direkte hjertedepressiv eller lokalanæstetisk (membran-stabiliserende) virkning. Timolol nedsætter trykket i øjet ved at nedsætte kammervands-produktionen. Den nøjagtige virkemåde er ikke helt afklaret, men beror sandsynligvis på hæmning af den øgede cAMP-syntese, som skyldes endogen beta-adrenerg stimulation.

Klinisk virkning

I tre kontrollerede, dobbeltblinde kliniske forsøg udvirkede brimonidin/timolol (2 gange daglig) en klinisk betydningsfuld yderligere nedsættelse af middeldøgntrykket sammenlignet med timolol (2 gange daglig) og brimonidin (2 gange daglig eller 3 gange daglig) givet som monoterapi.

I et forsøg med patienter med utilstrækkelig tryknedsættelse efter mindst tre ugers indledning af monoterapi observeredes et øget fald i middeldøgntryk på 4,5, 3,3 og 3,5 mmHg i løbet af 3 måneders behandling med henholdsvis brimonidin/timolol (2 gange daglig), timolol (2 gange daglig) og brimonidin (2 gange daglig). I dette forsøg kunne et signifikant yderligere fald i intraokulært tryk ved trough-koncentrationer kun påvises ved sammenligning med brimonidin, men ikke med timolol. Brimonidin/timolol udviste dog altid en positiv tendens og var overlegent på alle andre tidspunkter. I en sammenligning med timolol af de samlede data fra de to andre forsøg udviste brimonidin/timolol statistisk overlegenhed under hele forløbet.

Endvidere var brimonidin/timolol tryknedsættende virkning konsekvent ikke ringere end virkningen opnået med adjuverende behandling med brimonidin og timolol (alle 2 gange daglig).

I dobbeltblinde forsøg på op til 12 måneders varighed opretholdtes brimonidin/timolol tryknedsættende virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 *Brimonidin/timolol*

Plasmakoncentrationer af brimonidin og timolol blev bestemt i et crossover-forsøg med sammenligning af monoterapibehandling med de to stoffer og brimonidin/timolol-behandling hos raske forsøgspersoner. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem AUC for brimonidin og timolol efter behandling med brimonidin/timolol og de to stoffer som monoterapi. Middelværdierne for Cmax for brimonidin og timolol efter administration af brimonidin/timolol var henholdsvis 0,0327 og 0,406 ng/ml.

*Brimonidin*

Efter okulær administration af 0,2 % øjendråbeopløsning hos mennesker sås lave plasmakoncentrationer af brimonidin. Brimonidin metaboliseres ikke i væsentlig grad i det menneskelige øje, og bindingen til humant plasmaprotein er ca. 29 %. Middelværdien for tilsyneladende eliminationshalveringstid i det systemiske kredsløb var ca. 3 timer efter lokalbehandling af mennesket.

Brimonidin absorberes godt efter peroral administration hos mennesker og udskilles hurtigt. Hovedparten af dosis (ca. 74 %) udskiltes som metabolitter i urinen i løbet af fem dage, og uomdannet stof blev ikke påvist i urinen. In vitro-forsøg med lever fra dyr og mennesker tyder på, at metabolismen i væsentlig grad medieres af aldehydoxidase og cytochrom P450. Derfor synes systemisk elimination primært at foregå som metabolisering i leveren.

Brimonidin bindes i et væsentligt omfang og reversibelt til melanin i okulært væv uden uønskede virkninger. Akkumulation finder ikke sted, hvis der ikke forekommer melanin.

Brimonidin metaboliseres ikke i større omfang i det menneskelige øje.

*Timolol*

Efter okulær administration af en 0,5 % øjendråbeopløsning hos personer, der blev opereret for katarakt var den maksimale koncentration af timolol 898 ng/ml i kammervand 1 time efter administration. En del af dosis absorberes systemisk og metaboliseres derefter i udstrakt grad i leveren. Timolol har en plasmahalveringstid på ca. 7 timer. Timolol metaboliseres delvist i leveren, og timolol og dets metabolitter udskilles via nyrerne. Timolol bindes ikke i væsentlig grad til plasmaprotein.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 De enkelte komponenters okulære og systemiske sikkerhedsprofil er veldokumenteret. De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af de enkelte komponenters sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Yderligere undersøgelser af brimonidin/timolol for okulær toksicitet efter gentagne doser viste heller ingen særlig risiko for mennesker.

*Brimonidin*

Brimonidintartrat udviste ikke teratogenicitet hos dyr, men har vist sig at føre til aborter hos kaniner og nedsat postnatal vækst hos rotter efter systemisk eksponering for doser, der var henholdsvis ca. 37 gange og 134 gange højere end humane terapeutiske doser.

*Timolol*

I dyreforsøg har betablokkere vist sig at give nedsat gennemblødning i navlesnoren, nedsat føtal vækst, forsinket ossifikation og øget føtal og postnatal død, men ikke teratogenicitet. Efter indtagelse af timolol er der observeret embryotoksicitet (resorption) hos kaniner og føtotoksicitet (forsinket ossifikation) hos rotter ved høje maternelle doser. Teratogenicitetsforsøg hos mus, rotter og kaniner med perorale timololdoser på op til 4.200 gange den humane døgndosis af brimonidin/timolol har ikke medført misdannelser hos fostret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Benzalkoniumchlorid

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatheptahydrat

Saltsyre eller natriumhydroxid til justering af pH

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

Efter anbrud: Anvendes i løbet af 28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 ml hvid LDPE-flaske med naturlig LDPE-dyse og hvid HDPE-hætte

Brimonidine/Timolol "Stada" fås i 1×5 ml, 3×5 ml og 6×5 ml flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 53530

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 23. april 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 8. juni 2020