

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Bericomb 2 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži:

2,0 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina  
5,0 mg timolola u obliku 6,8 mg timololmaleata

Jedna kap sadrži 0,06 mg brimonidintartarata i 0,15 mg timolola

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Sadrži fosfate 10,87 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko).

Bistra, zelenkasto-žuta vodena otopina, praktički bez čestica.

Otopina ima pH 5,9-7,9 i osmolalnost 280-320 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s kroničnim glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom, koji pokazuju nedostatan odgovor na lokalnu primjenu beta-blokatora.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučeno doziranje u odraslih (uključujući i starije)

Preporučena doza je jedna kap lijeka Bericomb u zahvaćeno oko (oči) dva puta dnevno, s približnim razmakom od 12 sati.

##### *Pedijatrijska populacija*

Bericomb je kontraindiciran u novorođenčadi i djece mlađe od 2 godine (vidjeti dijelove 4.3

Kontraindikacije, 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, 4.8 Nuspojave i 4.9 Predoziranje).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bericomb u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina nisu ustanovljene te se stoga njegova upotreba ne preporučuje u djece ili adolescenata (također vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9).

##### *Primjena kod oštećenja funkcije bubrega i jetre*

Primjena lijeka Bericomb nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Stoga je u

liječenju ovih bolesnika potreban oprez.

#### Način primjene

Kao i kod drugih kapi za oči, da bi se smanjila mogućnost sistemske apsorpcije, preporučuje se tijekom dvije minute pritisak na suznu vrećicu u području medijalnog kantusa (točkasta okluzija) ili vjeđe moraju biti zatvorene u trajanju od dvije minute. To se mora provesti odmah nakon ukapavanja svake kapi. To može smanjiti sistemske nuspojave i povećati lokalno djelovanje.

Kako bi se izbjegla kontaminacija oka ili kapi za oči, ne dozvolite da nastavak za ukapavanje dođe u kontakt s bilo kojom površinom.

Ako je potrebno koristiti više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, različiti lijekovi moraju se primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Reaktivna bolest dišnih putova uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi, teška kronična opstruktivna bolest pluća.
- Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja koji nije kontroliran elektrostimulatorom srca (pacemakerom), očito srčano zatajenje, kardiogeni šok.
- Primjena u novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) (vidjeti dio 4.8).
- Bolesnici koji primaju terapiju inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).
- Bolesnici na terapiji antidepresivima koji utječu na noradrenergični prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 2 godine i starija, osobito ona u rasponu dobi od 2 do 7 godina i/ili tjelesne težine  $\leq 20$  kg, moraju se liječiti s oprezom i pažljivo pratiti zbog visoke incidencije teške somnolencije. Sigurnost i djelotvornost lijeka Bericomb u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

##### *Poremećaji oka*

Neki bolesnici iskusili su očne alergijske reakcije (alergijski konjuktivitis i alergijski blefaritis) tijekom primjene lijeka Bericomb u kliničkim ispitivanjima. Alergijski konjuktivitis primijećen je u 5,2% bolesnika. Nastup je uobičajeno bio u razdoblju od 3 do 9 mjeseci primjene rezultirajući prekidom terapije u stopi od 3,1%. Alergijski blefaritis je prijavljen manje često ( $< 1\%$ ). Ako se primijete alergijske reakcije, liječenje lijekom Bericomb treba prekinuti.

Odgodene reakcije preosjetljivosti oka prijavljene su s otopinom za oko koja sadrži 0,2% brimonidintartarata, a neke od prijavljenih reakcija bile su povezane i s povećanjem intraokularnog tlaka.

Bericomb nije ispitan u bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta.

##### *Sistemske učinci*

Kao i ostali lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, Bericomb se može sistemski apsorbirati. Nije primijećeno povećanje sistemske apsorpcije pojedinačnih djelatnih tvari. Zbog beta-adrenergične komponente, timolola, može doći do pojave istih vrsta kardiovaskularnih, plućnih i ostalih nuspojava kao i kod sistemskih beta-blokatora.

Incidencija sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego nakon sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

##### *Srčani poremećaji*

Nakon primjene timolola, zabilježene su srčane reakcije, uključujući i rijetke slučajeve smrti vezane uz zatajivanje srca.

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i

zatajenje srca) i hipotenzijom, terapiju beta-blokatorima treba pažljivo procijeniti i razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima.

Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima mora se promatrati radi uočavanja znakova pogoršanja tih bolesti i pojave nuspojava.

Zbog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatori se smiju davati samo uz oprez bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Kao i kod sistemskih beta-blokatora, u slučaju da je potrebno prekinuti liječenje bolesnika s koronarnom bolešću srca, terapiju je potrebno postupno povlačiti, kako bi se izbjegli poremećaji ritma, infarkt miokarda ili iznenadna smrt.

#### *Krvožilni poremećaji*

Bolesnici s teškim perifernim smetnjama/poremećajima cirkulacije (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) se moraju liječiti s oprezom.

#### *Respiratorni poremećaji*

Respiratorne reakcije, uključujući smrt uslijed bronhospazma u bolesnika s astmom, prijavljene su nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora.

Bericomb se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo ako potencijalna korist premašuje potencijalni rizik.

#### *Hipoglikemija/dijabetes*

Beta-blokatori se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika podložnim spontanoj hipoglikemiji ili u bolesnika s nestabilnim dijabetesom, s obzirom da beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

#### *Hipertireoidizam*

Beta-blokatori mogu također maskirati znakove hipertireoidizma.

Bericomb se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s metaboličkom acidozom i neliječenim feokromocitomom.

#### *Bolesti rožnice*

Oftalmološki beta-blokatori mogu uzrokovati suhoću očiju. Bolesnici s bolestima rožnice se moraju liječiti s oprezom.

#### *Drugi beta-blokatori*

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu biti potencirani kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju sistemski beta-blokator. Odgovor tih bolesnika mora se pažljivo promatrati.

Ne preporučuje se primjena dvaju topikalnih beta-adrenergičkih blokatora (vidjeti dio 4.5).

#### *Anafilaktičke reakcije*

Tijekom uzimanja beta-blokatora, bolesnici s atopijom u anamnezi ili s teškom anafilaktičkom reakcijom na različite alergene u anamnezi, mogu jače reagirati na ponovni doticaj s takvim alergenima, te može izostati odgovor na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi za liječenje anafilaktičke reakcije.

#### *Odvajanje žilnice*

Pri primjeni lijekova koji smanjuju stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid), nakon filtracijskih zahvata opaženo je odvajanje žilnice.

#### *Anestezija tijekom operativnih zahvata*

Oftalmološki pripravci iz skupine beta-blokatora mogu blokirati učinke sistemskih beta-agonista, npr. adrenalina. Anestezijolog mora biti informiran ako bolesnik uzima timolol.

#### *Fosfatni puffer*

Bericomb sadrži fosfate, koji u vrlo rijetkim slučajevima u bolesnika sa značajno oštećenom rožnicom mogu uzrokovati zamućene mrlje na rožnici zbog nakupljanja kalcija tijekom liječenja.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s fiksnom kombinacijom brimonidina i timolola. Iako nisu provedena specifična ispitivanja interakcija s lijekom Bericomb, potrebno je uzeti u obzir teorijsku mogućnost aditivnog ili potencirajućeg učinka s depresorima SZS-a (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Postoji mogućnost aditivnog učinka koji se očituje u obliku hipotenzije i/ili izražene bradikardije, kada se oftalmološke otopine beta-blokatora primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima ili gvanetidinom. Također, nakon primjene brimonidina, vrlo rijetko (<1 u 10 000 slučajeva) su prijavljeni slučajevi hipotenzije. Stoga se savjetuje oprez pri primjeni lijeka Bericomb sa sistemskim antihipertenzivima.

Povremeno je prijavljena midrijaza koja je uzrokovana istodobnom primjenom oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefrina). Beta-blokatori mogu povećati hipoglikemijski učinak antidijabetika. Beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

U slučaju istodobne primjene beta-blokatora može biti potencirana hipertenzivna reakcija na iznenadno povlačenje klonidina. Potencirana sistemska beta-blokada (npr. usporeni srčani ritam, depresija) prijavljena je tijekom kombiniranog liječenja s inhibitorima enzima CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom. Istodobna primjena beta-blokatora s anestheticima može umanjiti kompenzatornu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije (vidjeti dio 4.4), stoga anesteziolog mora biti obaviješten ako bolesnik koristi Bericomb.

Potreban je oprez tijekom istodobne primjene lijeka Bericomb s kontrastima joda ili intravenski primijenjenim lidokainom.

Cimetidin, hidralazin i alkohol mogu povećati koncentraciju timolola u plazmi.

Nisu dostupni podaci o razini cirkulirajućih katekolamina nakon primjene lijeka Bericomb. Međutim, savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i unos cirkulirajućih amina, npr. klorpromazin, metilfenidat i rezerpin.

Savjetuje se oprez kod uvođenja (ili promjene doze) konkomitantnog sistemskog lijeka (bez obzira na farmaceutski oblik) koji može uzrokovati interakciju s alfa-adrenergičnim agonistom ili interferirati s njegovom aktivnošću, tj. agonisti ili antagonisti adrenergičnih receptora (kao što su izoprenalin, prazosin).

Iako specifična ispitivanja interakcija nisu provedena s lijekom Bericomb, mora se uzeti u obzir teorijska mogućnost aditivnog sniženja intraokularnog tlaka s prostamidima, prostaglandinima, inhibitorima karboanhidraze i pilokarpinom.

Brimonidin je kontraindiciran u bolesnika koji primaju inhibitore monoamino oksidaze (MAO) i u bolesnika na terapiji antidepresivima koji utječu na noradrenergički prijenos (npr. triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji primaju terapiju MAO inhibitorima moraju pričekati 14 dana nakon prekida liječenja prije započinjanja liječenja lijekom Bericomb.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni fiksne kombinacije brimonidina i timolola u trudnica. Bericomb se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije nužno. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidjeti dio 4.2.

#### *Brimonidintartarat*

Nisu dostupni odgovarajući podaci o primjeni brimonidintartarata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

#### *Timolol*

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri dozama značajno višim od onih koje se primjenjuju u kliničkoj praksi (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali su pokazala rizik zaostajanja intrauterinog rasta pri peroralnoj primjeni beta-blokatora. Nadalje, kada su beta-blokatori davani do neposredno prije poroda, kod novorođenčadi su primijećeni znakovi i simptomi beta-blokade (bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija). Ako se Bericomb primjenjuje u trudnoći sve do poroda, novorođenče se mora pažljivo pratiti tijekom prvih dana života.

### Dojenje

#### *Brimonidintartarat*

Nije poznato izlučuje li se brimonidin u majčino mlijeko, ali se izlučuje u mlijeko štakorica.

#### *Timolol*

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko, nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutne dovoljne količine da bi izazvale kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Da bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidjeti dio 4.2. Bericomb ne smiju uzimati žene koje doje.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bericomb ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bericomb može uzrokovati prolazno zamućenje vida, smetnje vida, umor i/ili omamljenost, koji mogu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Bolesnik mora pričekati dok ovi simptomi ne nestanu prije upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima.

## **4.8. Nuspojave**

Temeljem 12-mjesečnih kliničkih podataka, najčešće prijavljene nuspojave su bile hiperemija konjunktive (u približno 15% bolesnika) i osjećaj pečenja oka (u približno 11% bolesnika). Većina ovih nuspojava bila je blaga, a do prekida terapije došlo je samo u 3,4% odnosno u 0,5% slučajeva.

Tijekom kliničkih ispitivanja s lijekom Bericomb prijavljene su sljedeće nuspojave:

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava je definirana prema sljedećoj terminologiji:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ );

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ );

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ );

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ );

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### *Poremećaji oka*

**Vrlo često:** hiperemija konjunktive, osjećaj pečenja

**Često:** osjećaj bockanja u oku, alergijski konjunktivitis, erozija rožnice, površinski točkasti keratitis,

svrbež oka, folikuloza konjunktive, smetnje vida, blefaritis, epifora, suhoća oka, iscjedak iz oka, bol oka, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku

**Manje često:** pogoršanje oštine vida, edem konjunktive, folikularni konjunktivitis, alergijski blefaritis, konjunktivitis, plutajuće čestice u staklovini, astenopija, fotofobija, hipertrofija papile, bolnost kapaka, ljuštenje konjunktive, edem rožnice, infiltrati na rožnici, odvajanje staklastog tijela

*Psihijatrijski poremećaji*

**Često:** depresija

*Poremećaji živčanog sustava*

**Često:** somnolencija, glavobolja

**Manje često:** omaglica, sinkopa

*Srčani poremećaji*

**Manje često:** kongestivno zatajenje srca, palpitacije

*Krvožilni poremećaji*

**Često:** hipertenzija

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*

**Manje često:** rinitis, suhoća sluznice nosa

*Poremećaji probavnog sustava*

**Često:** suhoća usta

**Manje često:** promjene okusa, mučnina, dijareja

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

**Često:** edem kapka, svrbež kapka, eritem kapka

**Manje često:** kontaktni alergijski dermatitis

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

**Često:** stanja astenije

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja djelatnih tvari u promet:

*Poremećaji oka*

**Nepoznato:** zamućenje vida

*Srčani poremećaji*

**Nepoznato:** aritmija, bradikardija, tahikardija

*Krvožilni poremećaji*

**Nepoznato:** hipotenzija

*Poremećaji kože*

**Nepoznato:** eritem lica

Dodatne nuspojave koje su primijećene kod jedne od sastavnih komponenti lijeka, a mogu se također javiti i pri primjeni lijeka Bericomb:

*Brimonidin*

*Poremećaji oka:* iritis, iridociklitis (uveitis u prednjem segmentu), mioza

*Psihijatrijski poremećaji:* nesanica

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:* simptomi vezani uz gornje dišne putove, dispneja

*Poremećaji probavnog sustava:* gastrointestinalni simptomi

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:* sistemske alergijske reakcije

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* kožne reakcije uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju

U slučajevima u kojima je brimonidin korišten kao dio medicinskog liječenja kongenitalnog glaukoma, simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svijesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bljedilo, depresija disanja i apneja prijavljeni su u novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) koja su primala brimonidin (vidjeti dio 4.3).

Visoka incidencija i težina somnolencije prijavljena je u djece u dobi od 2 godine i starije, osobito u dobi između 2 i 7 godina i/ili težine  $\leq 20$  kg (vidjeti dio 4.4).

*Timolol*

Kao i drugi topikalno primjenjivani oftalmološki lijekovi, Bericomb (brimonidintartarat/timolol) se apsorbira u sistemska cirkulaciju. Apsorpcija timolola može uzrokovati slične nuspojave poput onih sa sistemskim beta-blokatorima.

Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene je niža nego kod sistemske primjene. Kako bi se smanjila sistemska apsorpcija, vidjeti dio 4.2.

Dodatne nuspojave koje su primijećene uz primjenu drugih beta-blokatora i koje se mogu potencijalno pojaviti i uz primjenu lijeka Bericomb su navedene niže:

*Poremećaji imunološkog sustava:* sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, pruritus, anafilaktičku reakciju

*Metabolizam:* hipoglikemija

*Psihijatrijski poremećaji:* nesanica, noćne more, gubitak pamćenja, halucinacije

*Poremećaji živčanog sustava:* cerebrovaskularni događaj, cerebralna ishemija, pogoršanje znakova i simptoma mijastenije gravis, parestezija

*Poremećaji oka:* keratitis, odvajanje žilnice nakon filtracijske operacije (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi), smanjena osjetljivost rožnice, erozija rožnice, ptoza, diplopija

*Srčani poremećaji:* bolovi u prsištu, edem, atrioventrikularni blok, srčani arrest, zatajenje srca

*Krvožilni poremećaji:* Raynaudov fenomen, hladne ruke i noge

*Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:* bronhospazam (pretežno kod bolesnika s postojećom bronhospastičnom bolešću), dispneja, kašalj

*Poremećaji probavnog sustava:* dispepsija, bolovi u abdomenu, povraćanje

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* alopecija, osip sličan psorijazi ili egzacerbacija psorijaze, kožni osip

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:* mijalgija

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:* seksualna disfunkcija, smanjenje libida

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: umor*

Nuspojave prijavljene s kapima za oči koje sadrže fosfate:

U nekih bolesnika sa značajnim oštećenjem rožnice, vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9. Predoziranje**

Rijetko prijavljeni slučajevi predoziranja lijekom Bericomb u ljudi nisu imali nikakvih posljedica. Liječenje predoziranja uključuje suportivnu i simptomatsku terapiju, pri čemu se mora održavati prohodnost dišnih puteva bolesnika.

#### *Brimonidin*

##### *Oftalmološko predoziranje (odrasli)*

U zaprimljenim slučajevima, prijavljeni događaji su općenito već navedeni kao nuspojave.

##### *Sistemska predoziranje nakon slučajnog gutanja (odrasli)*

Informacije koje se odnose na slučajno gutanje brimonidina u odraslih su vrlo ograničene. Jedina nuspojava prijavljena do danas bila je hipotenzija. Prijavljeno je da je nakon epizode hipotenzije slijedila povratna („rebound“) hipertenzija. Prijavljeno je da oralno predoziranje drugim alfa-2-agonistima uzrokuje simptome kao što su hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmija, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, depresija disanja i napadaji.

##### *Pedijatrijska populacija*

Izvješća o ozbiljnim nuspojavama nakon nenamjernog gutanja oftalmološke otopine brimonidina kod pedijatrijskih ispitanika objavljena su ili prijavljena nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ispitanici su iskusili simptome depresije središnjeg živčanog sustava, tipično privremene kome ili niske razine svijesti, letargije, somnolencije, hipotonije, bradikardije, hipotermije, bljedila, respiratorne depresije i apneje pri čemu je bio potreban prijem na intenzivnu njegu s intubacijom, ako je bila indicirana. Prijavljeno je da su se svi ispitanici potpuno oporavili, obično unutar 6 do 24 sata.

#### *Timolol*

Simptomi sistemskog predoziranja timololom uključuju: bradikardiju, hipotenziju, bronhospazam, glavobolju, omaglicu i srčani arrest. Ispitivanje na bolesnicima pokazalo je da se timolol ne može lako dijalizirati.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

*Farmakoterapijska skupina:* Oftalmološki pripravci za liječenje glaukoma i miotici  
*ATK oznaka:* S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

Bericomb sadrži dvije djelatne tvari: brimonidintartarat i timololmaleat. Ove dvije djelatne tvari snižavaju povišen intraokularni tlak (IOT) komplementarnim mehanizmom djelovanja, a njihov kombinirani učinak rezultira dodatnim smanjenjem IOT u usporedbi s primjenom samo jedne od djelatnih tvari u sastavu. Bericomb djeluje vrlo brzo odmah nakon primjene.

Brimonidintartarat je agonist alfa-2 adrenergičnih receptora koji je 1000 puta selektivniji prema alfa-2 adrenoreceptorima nego alfa-1 adrenoreceptorima. Ova selektivnost rezultira izostankom širenja zjenice i vazokonstrikcije u malim krvnim žilama povezanim s ljudskim retinalnim kseno-presatcima.

Smatra se da brimonidintartarat smanjuje IOT povećanjem istjecanja očne vodice i smanjenjem njenog stvaranja.

Timolol je neselektivni blokator beta-1 i beta-2 adrenergičnih receptora koji nema značajnu intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost, ne izaziva izravnu depresiju miokarda niti lokalnu anestetičku aktivnost (stabilizacijom membrane). Timolol snižava IOT smanjenjem stvaranja očne vodice. Točan mehanizam djelovanja nije jasno utvrđen, no vjerojatno se radi o inhibiciji povećane sinteze cikličkog AMP-a uzrokovane endogenom beta-adrenergičnom stimulacijom.

#### Klinički učinci

U tri kontrolirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja primjene lijeka Bericomb (dva puta dnevno) dokazano je klinički značajno aditivno smanjenje srednjeg dnevnog IOT u usporedbi s timololom (dva puta dnevno) i brimonidinom (dva puta ili tri puta dnevno) primijenjenih u monoterapiji.

U ispitivanju na bolesnicima čiji IOT nije bio dostatno kontroliran nakon trotjedne usporedbe s bilo kojom monoterapijom, dnevni IOT u prosjeku se dodatno smanjio za 4,5, 3,3 i 3,5 mmHg nakon tromjesečne terapije lijekom Bericomb (dva puta dnevno), u odnosu na timolol (dva puta dnevno) ili brimonidin (dva puta dnevno). U ovom ispitivanju se nakon definiranog vremena, značajno dodatno smanjenje IOT-a moglo dokazati samo u usporedbi s brimonidinom, ali ne s timololom, međutim, pozitivan trend bio je vrlo izražen u svim ostalim vremenskim točkama. Iz združenih podataka dobivenih iz druga dva ispitivanja, zapažena je statistička superiornost u usporedbi s timololom tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

Nadalje, učinak snižavanja IOT lijekom Bericomb bio je dosljedno neinferoran u odnosu na učinak postignut kombiniranom terapijom brimonidinom i timololom (sve dva puta dnevno).

Dokazano je da se smanjenje IOT primjenom lijeka Bericomb u dvostruko slijepim ispitivanjima održava do 12 mjeseci.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### *Bericomb*

Koncentracije brimonidina i timolola u plazmi određivane su tijekom ukriženog („crossover“) ispitivanja, kojim je uspoređivano monoterapijsko liječenje u odnosu na liječenje lijekom Bericomb u zdravih ispitanika. Nije bilo statistički značajnih razlika u AUC brimonidina ili timolola između lijeka Bericomb i monoterapije tim djelatnim tvarima. Srednje vrijednosti  $C_{max}$  za brimonidin i timolol nakon doziranja lijeka Bericomb bile su 0,0327 odnosno 0,406 ng/ml.

### *Brimonidin*

Nakon okularne primjene 0,2%-tne otopine kapi za oko u ljudi, koncentracije brimonidina u plazmi bile su niske. Brimonidin se u većoj mjeri ne metabolizira u ljudskom oku, a vezanje na proteine plazme iznosi približno 29%. Srednje poluvrijeme u sistemskoj cirkulaciji bilo je približno 3 sata nakon lokalnog doziranja u muškaraca.

Nakon peroralne primjene u ljudi, brimonidin se dobro apsorbira i brzo eliminira. Veći dio doze (oko 74%) izlučuje se unutar 5 dana u obliku metabolita putem mokraće, u kojoj nije dokazan lijek u nepromijenjenom obliku. *In vitro* ispitivanja, u kojima su korištene životinjske i ljudske jetrene stanice, ukazuju da su za metabolizam većim dijelom odgovorni enzimi aldehid-oksidaza i citokrom P450. Stoga se čini da je sistemska eliminacija primarno vezana za metabolizam u jetri.

Brimonidin se u velikoj mjeri reverzibilno veže na melanin u tkivima oka bez ikakvih negativnih učinaka. U odsustvu melanina ne dolazi do njegovog nakupljanja.

Brimonidin se ne metabolizira u ljudskom oku u većoj mjeri.

### *Timolol*

Nakon okularne primjene 0,5% kapi za oko u bolesnika podvrgnutih operaciji katarakte, jedan sat

nakon primjene maksimalna koncentracija timolola u očnoj vodici bila je 898 ng/ml. Dio doze se sistemski apsorbira i u velikoj mjeri metabolizira u jetri. Poluvrijeme timolola u plazmi je oko 7 sati. Timolol se djelomično metabolizira u jetri pri čemu se timolol i njegovi metaboliti izlučuju putem bubrega. Timolol se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Očni i sistemski sigurnosni profili djelatnih tvari su dobro utvrđeni. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja pojedinih sastojaka u pogledu sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i ispitivanja kancerogenosti. Dodatna ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na oku lijeka Bericomb također ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

#### *Brimonidin*

Brimonidintartarat nije uzrokovao nikakav teratogeni učinak u životinja, no bio je uzrok pobačaja u kunića i postnatalnog zaostajanja rasta u štakora pri sistemskoj izloženosti dozama približno 37, odnosno 134 puta većim od onih koje se primjenjuju za liječenje ljudi.

#### *Timolol*

U ispitivanjima na životinjama, pokazalo se da beta-blokatori uzrokuju smanjen protok krvi kroz pupkovinu, smanjeni rast fetusa, odgođenu osifikaciju, povećanje učestalosti fetalne i postnatalne smrti, ali bez teratogenog učinka. Uz primjenu timolola, primijećene su embriotoksičnost (resorpcija) u kunića te fetotoksičnost (odgođena osifikacija) u štakora pri visokim dozama primijenjenim u majke. Ispitivanja teratogenosti na miševima, štakorima i kunićima, pri peroralnim dozama timolola do 4200 puta većim od dnevne doze lijeka Bericomb predviđene u ljudskoj primjeni, nisu dale dokaze o fetalnim malformacijama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
kloridna kiselina i/ili  
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)  
voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.  
Nakon prvog otvaranja: Upotrijebiti unutar 28 dana.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

5 ml lijeka Bericomb kapi za oko, otopina je punjeno u bijelu neprozirnu LDPE bočicu od 11 ml s bijelim Novelia nastavkom za kapanje (HDPE i silikon) i bijelim HDPE zatvaračem s navojem. Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 ili 3 bočice od 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Jedna bočica sadrži 5 ml kapi za oko otopine, što odgovara približno 165 kapi otopine.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH  
Ernst-Melchior-Gasse 20  
1020 Beč  
Austrija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-488976159

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06. studenoga 2025. / -

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

-