

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİMOSOFT göz damlası

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 ml'sinde;

#### Etkin maddeler:

Brimonidin tartarat	2.00 mg
Timolol maleat	6.80 mg (5 mg timolol'e eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür	0.05 mg
---------------------	---------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Berrak, sarı renkli, pratik olarak partikülsüz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Topikal beta-blokörlere yeterli yanıt vermeyen kronik açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda intraoküler basıncı (GİB) düşürmek için kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Gözlerin ya da göz damlasının kontaminasyonundan kaçınmak için, damlalığın ucu herhangi bir yüzey ile temas ettirilmemelidir.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler için önerilen doz:

Önerilen RİMOSOFT dozu, etkilenen göze (gözlere) 12 saat arayla günde 2 kez 1 damladır. Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, ilaçlar en azından 5 dakika arayla uygulanmalıdır.

#### Uygulama şekli:

Göze damlatılarak uygulanır.

Diğer göz damlalarıyla olduğu gibi, olası bir sistemik emilimi azaltmak için, gözyaşı kesesine medial kantusta baskı uygulanmalıdır (punktum oklüzyonu) ya da göz kapakları iki dakika

boyunca kapanmalıdır. Bu yöntem, her bir damlanın damlatılmasından hemen sonra uygulanmalıdır. Bu, sistemik yan etkilerin azalmasını ve lokal aktivitenin artmasını sağlayabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Dolayısıyla bu hastaların tedavisinde dikkatli kullanılmalıdır.

#### **Pediyatrik ve adolesan popülasyon (2 ile 17 yaş arası):**

RİMOSOPT yeni doğanlarda ve infantlarda (2 yaşın altındaki çocuklarda) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar, Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve Bölüm 4.8 Doz aşımı ve tedavisi).

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaş arası) saptanmamış olduğundan, çocuklarda ve adolesanlarda RİMOSOPT'un kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak yaşlılarda herhangi bir dozaj ayarlaması bildirilmemiştir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddelere ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Bronş astımı ya da bronş astım, ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı hikayesi dahil olmak üzere reaktif solunum yolu hastalığı olanlarda,
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sino atrial bloğu, kalp pili (pace-maker) ile kontrol edilemeyen ikinci veya üçüncü derecede atrioventriküler bloğu, overt kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olanlarda,
- Yeni doğanlarda ve infantlarda (2 yaşın altındaki çocuklarda) (Bkz. Bölüm 4.8),
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alanlarda,
- Noradrenerjik iletiyi etkileyen antidepresan (ör; trisiklik antidepresanlar ve mianserin) alanlarda.

kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

İki yaş ve üstündeki çocukların, özellikle 2 ila 7 yaş arasındakilerin ve/veya 20kg'dan az olanların, tedavisi dikkatli bir şekilde yapılmalı ve somnolansın yüksek insidansı ve ağırlığı nedeniyle yakından takip edilmelidir. Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 17 yaş arası) saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Bazı hastalar, klinik çalışmalarda brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu ile alerjik tipte reaksiyonlar (alerjik konjunktivit ve alerjik blefarit) yaşamıştır. Alerjik konjunktivit, hastaların %5.2'sinde görülmüştür. Başlangıç genelde 3 ve 9 ay arasında olmuştur ve %3.1 oranında çalışma sonlandırılmıştır. Alerjik blefarit yaygın olmayan oranda (<%1) raporlanmıştır. Alerjik reaksiyonlar görüldüğü takdirde RİMOSOPT tedavisi kesilmelidir.

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu ile gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir, bazı bildirimler intraoküler basınçta artış ile ilişkilendirilmiştir.

Topikal olarak uygulanan diğer oftalmik ajanlar gibi, RİMOSOPT da sistemik olarak absorbe edilebilir. Bileşimindeki etken maddelerin bireysel olarak sistemik emiliminde bir artış gözlenmemiştir.

Bileşimindeki beta-adrenerjik madde timolol nedeniyle, sistemik beta-blokörlerle görülebilen bazı kardiyovasküler, pulmoner ve sistemik beta-adrenerjik blokör ajanlarla görülen diğer tipte advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Topikal oftalmik uygulamadan sonraki sistemik advers reaksiyonlar insidansı, sistemik uygulamadan daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonun düşürülmesi için, Bkz. Bölüm 4.2.

**Kardiyak hastalıklar:**

Kardiyovasküler hastalığı (örn: koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjin ve kardiyak yetmezlik) ve hipotansiyonu olan hastalarda, beta-blokörler ile tedavi dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların, bu hastalıkların kötüye gitme belirtileri ve advers reaksiyonlar bakımından izlenmesi gerekir.

Betablokörler, kondüksiyon süresine olumsuz etkilerinden dolayı birinci derece kalp bloğu olan hastalara dikkatli verilmelidir.

Sistemik beta blokörler ile olduğu üzere, koroner kalp hastalığı olan hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekiyorsa, tedavi ritim hastalıkları, miyokardiyal enfarktüs veya ani ölümün engellenmesi için aşamalı olarak sonlandırılmalıdır.

Vasküler hastalıklar:

Ciddi periferel dolaşım bozukluğu (örn: ciddi Raynaud's hastalığı veya Raynaud's sendromu) olan hastaların tedavisi dikkatli yapılmalıdır.

Respiratuar hastalıklar:

Bazı oftalmik beta-blokörlerin uygulanmasından sonra, astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ölüm dahil, respiratuar tepkiler bildirilmiştir. RİMOSOPT, hafif/orta şiddette kronik obstruktif pulmoner hastalığı (COPD) olan hastalarda dikkatle ve sadece olası yarar potansiyel riskten fazlaysa uygulanmalıdır.

Hipoglisemi/diyabet:

Beta-blokör ajanlar, spontan hipoglisemisi olan veya labil diyabetik hastalara dikkatle uygulanmalıdır, zira beta-blokörler akut hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilmektedir.

Hipertroidizm:

Beta-blokörler hipertroidizm bulgularını maskeleyebilir.

RİMOSOPT metabolik asidozu ve tedavi edilmeyen feokromositoması olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Korneal hastalıklar:

Oftalmik beta-blokörler, gözde kuruluğa neden olabilir. Korneal hastalıkları olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

Diğer beta-blokör ajanlar:

Halihazırda bir sistemik beta-blokör ajan kullanan hastalara timolol verildiğinde, intraoküler basınca etkisini veya sistemik beta-blokörlerin bilinen etkilerini potansiyalize edebilir. Bu hastaların tedaviye cevabı dikkatle izlenmelidir. İki adet topikal beta-adrenerjik blokör kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Anafilaktik reaksiyonlar:

Beta-blokörler kullanılırken, çeşitli alerjenlere karşı ağır anafilaktik reaksiyon hikayesi ya da atopi hikayesi olan hastalar, bu alerjenlerin sebep olduğu tekrarlanan zorluklara karşı daha

reaktif olabilir ve anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan adrenalin dozuna yanıt vermeyebilirler.

**Koroidal dekolman:**

Aközü baskılayan tedavinin (ör; timolol, asetazolamid) uygulanmasıyla, filtrasyon prosedüründen sonra koroid dekolmanı bildirilmiştir.

**Cerrahi anestezi:**

Beta-blokör oftalmolojik preparatlar, bazı maddelerin sistemik beta-agonist etkilerini bloke edebilir, örn: adrenalin. Hasta timolol kullandığını anestezi uzmanına bildirmelidir.

Diyaliz uygulanan çoklu renal yetmezliği olan hastalarda timolol tedavisi, önceden teşhis edilmiş hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir.

RİMOSOPT'un bileşimindeki koruyucu benzalkonyum klorür, gözde irritasyona neden olabilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu, dar (kapalı) açılı glokom hastalarında çalışmamıştır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Brimonidin tartarat ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiş olmasına rağmen, santral sinir sistemi depresanları ile (alkol, barbitüratlar, opiatlar, sedatifler veya anestezikler) additif ya da potansiyelize edici bir etkinin teorik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Oftalmik beta-blokör çözeltisi, oral kalsiyum kanal blokörleri, beta-adrenerjik blokör ajanlar, anti-aritmikler (amyodaron dahil), digitalis glikozidleri, parasempatomimetikler veya guanetidin ile birlikte uygulandığında, hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardi ile sonuçlanabilen additif etki potansiyeli mevcuttur. Brimonidin uygulamasından sonra, çok nadiren (10.000'de <1) hipotansiyon vakaları bildirilmiştir. Dolayısıyla, RİMOSOPT sistemik antihipertansiflerle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Oftalmik beta-blokörler ve adrenalin (epinefrin) birlikte kullanıldığında, bazen midriyazisin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Beta-blokörler, antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisini arttırabilir. Beta-blokör ajanlar, hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilir (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Beta-blokörler kullanılırken, klonidinin aniden kesilmesine karşı verilen hipertansif reaksiyon güçlenebilir.

CYP2D6 inhibitörleri (örn: kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timololün kombine tedavisi sırasında, güçlenmiş sistemik beta-blokaj (ör: kalp hızında azalma, depresyon) bildirilmiştir.

Bir beta-blokör ile anestetik ilaçların birlikte kullanılması, kompensatuvar taşikardiye azaltabilir ve hipotansiyon riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4), bu nedenle hasta RİMOSOFT kullanıyor ise, anestezi uzmanı bilgilendirilmelidir.

RİMOSOFT, iyotlu kontrast maddeleri ile veya intravenöz verilen lidokain ile birlikte kullanılıyor ise, dikkatli olunmalıdır.

Simetidin, hidralazin ve alkol, timololün plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.

RİMOSOFT uygulamasından sonra dolaşımdaki katekolamin düzeyine ait veri bulunmamaktadır. Ancak, dolaşımdaki aminlerin metabolizmasını ve alımını (up-take) etkileyebilen ilaçları (örn: klorpromazin, metilfenidat, rezerpin) alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Adrenerjik reseptör agonistleri veya antagonistleri gibi (ör; isoprenalin, prazosin)  $\alpha$ -adrenerjik agonistlerle etkileşebilecek ya da bunların aktivitelerine müdahale edebilecek sistemik bir ajanla (farmasötik formuna bakılmaksızın) birlikte tedaviye başlarken (veya dozaj değiştirilirken) dikkatli olunmalıdır.

RİMOSOFT ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiş olmasına rağmen, prostamidler, prostaglandinler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve pilokarpin ile additif göz içi basınç düşürücü etkinin teorik olarak olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Brimonidinin MAO inhibitörleri ile tedavi gören veya noradrenerjik transmisyonu etkileyen antidepresan (örn: trisiklik antidepresanlar ve miyaserin) kullanan hastalarda birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). MAOI tedavisi almakta olan hastalarda, RİMOSOFT tedavisine başlamadan önce, ilaç kesildikten sonra 14 gün beklenmelidir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

İlk trimesterde: Gebelik kategorisi C'dir.

2. ve 3. trimesterde: Gebelik kategorisi D'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

### **Gebelik dönemi**

Brimonidin timolol sabit kombinasyonunun hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. RİMOSOPT hamilelik sırasında açıkça gerekmediği haller dışında kullanılmamalıdır. Sistemik absorpsiyonun azaltılmasıyla ilgili olarak, Bkz. Bölüm 4.2.

#### **Brimonidin tartarat**

Brimonidin tartaratın hamile kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, yüksek maternotoksik dozlarda reproduktif toksisite göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

#### **Timolol**

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, klinik kullanımda olacağından önemli ölçüde daha yüksek dozlarda reproduktif toksisite göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Epidemiyolojik çalışmalar malformatif etki açığa çıkarmamıştır. Ancak bu çalışmalarda beta-blokörler oral yoldan uygulandığında intrauterin gelişim geriliği riski gösterilmiştir. Ek olarak, doğuma kadar beta-blokörler uygulandığında yenidoğanda beta-blokaj bulgu ve semptomları (örn: bradikardi, hipotansiyon, solunum yetersizliği ve hipoglisemi) gözlemlenmiştir. RİMOSOPT hamilelik esnasında doğuma kadar uygulandığında, yenidoğan ilk günlerde dikkatle takip edilmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

#### **Brimonidin tartarat**

Brimonidin'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak emziren ratların sütüne geçmektedir.

#### **Timolol**

Beta-blokörler, anne sütüne geçmektedir. Ancak, göz damlasındaki timololün terapötik dozunda, infantta beta-blokaj klinik semptomlarını oluşturması için gereken miktarın anne sütünde bulunması olası değildir. Sistemik absorpsiyonu azaltmak için, Bkz. Bölüm 4.2.

RİMOSOFT emziren kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği / fertilitite**

Bildirilmemiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

RİMOSOFT'un araç ve makine kullanımı üzerine minör etkisi vardır.

RİMOSOFT araba veya makine kullanımını etkileyecek şekilde geçici bulanık görmeye, görme bozukluğuna, yorgunluk ve/veya sersemliğe neden olabilir. Bu nedenle, hasta araç ya da makine kullanmadan önce bu semptomlar geçene kadar beklemelidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

12 aylık klinik verilere dayanarak, en yaygın bildirilen advers olaylar konjunktival hiperemi (yaklaşık olarak hastaların %15'inde) ve gözde yanma hissidir (yaklaşık olarak hastaların %11'inde). Bu olguların çoğu hafiftir ve sırasıyla yalnızca %3.4 ve %0.5 oranında ilaç kesilmesine yol açmışlardır.

Advers olayların sıklık dereceleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Depresyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan: Sersemlik, senkop

### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın: Konjunktival hiperemi, gözde yanma

Yaygın: Gözde batma hissi, alerjik konjunktivit, korneal erozyon, yüzeysel noktalı keratit, göz pruritusu, konjunktival follikulozis, görme bozukluğu, blefarit, epifora, göz kuruluğu, gözde akıntı, gözde ağrı, gözde irritasyon, yabancı cisim hissi

Yaygın olmayan: Görme keskinliğinde kötüleşme, konjunktivada ödem, foliküler konjunktivit, alerjik blefarit, konjunktivit, vitrözde bulanıklık, astenopia, fotofobi, papiller hipertrofi, göz kapağında ağrı, konjunktivada solukluk, kornea ödemi, kornea infiltratları, vitröz dekolmanı



**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Konjestif kalp yetmezliği, çarpıntı

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Rinit, burun kuruluğu

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Ağızda kötü tat hissi, bulantı, ishal

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Göz kapağında ödem, göz kapağında kaşıntı, göz kapağında eritem

Yaygın olmayan: Alerjik temas dermatiti

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Astenik durumlar

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu piyasaya çıktıktan sonra bildirilmiştir:

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Bulanık görme

**Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Aritmi, bradikardi, taşikardi

**Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Hipotansiyon

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Fasial eritem

Komponentlerden biri ile görülen ve RİMOSOFT ile görülmesi muhtemel ek istenmeyen etkiler:

Brimonidin

**Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: İnsomnia

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: İritis, iridosiklit (anterior uveit), miyozis

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Üst solunum semptomları, dispne

**Sindirim sistemi hastalıklar**

Bilinmiyor: Gastrointestinal semptomlar

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Eritem, yüzde ödem, prurit, raş ve vazodilatasyon dahil deri reaksiyonları

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Sistemik alerjik reaksiyonlar

**Pediyatrik popülasyon:**

Brimonidinin konjenital glokom tedavisinin parçası olarak kullanıldığı vakalarda, brimonidin uygulanan yenidoğan ve infantlarda (2 yaşın altındaki çocuklarda) bilinç kaybı, letarji, somnolans, hipotansiyon, hipotoni, bradikardi, hipotermi, siyanoz, solukluk, respiratuar depresyon ve apne gibi doz aşımı semptomları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

2 yaş ve üzerindeki çocuklar, özellikle 2-7 yaşındakiler ve/veya  $\leq 20$  kg olanlarda, yüksek insidansla ve ciddiyette somnolans bildirilmiştir.

**Timolol**

Diğer topikal uygulanan oftalmik ilaçlar gibi RİMOSOFT da sistemik dolaşıma absorbe edilir. Timololün absorpsiyonu, sistemik beta-blokör ajanlarla görülen benzer istenmeyen etkilere neden olabilir.

Sistemik istenmeyen etkiler insidansı, topikal uygulamada sistemik uygulamaya göre daha düşüktür. Sistemik absorpsiyonun azaltılması için, Bkz. Bölüm 4.2.

Oftalmik beta blokörler ile görülen ve RİMOSOFT ile görülmesi muhtemel ek istenmeyen etkiler:

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anjiyoödem, ürtiker, lokalize ve generalize raş, prurit, anafilaktik reaksiyon dahil sistemik alerjik reaksiyonlar

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipoglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: İnsomni, kabus, hafıza kaybı

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Serebrovasküler kaza, serebral iskemi, miyasthenia gravis belirti ve bulgularında artış, parestezi

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Keratit, filtrasyon cerrahisini takiben azalmış korioid dekolmanı (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), kornea duyarlılığında azalma, kornea erozyonu, diplopi, ptozis

### **Kardiyak hastalıklar**

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, ödem, atriyoventriküler blok, kardiyak arrest, kardiyak yetmezlik

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda soğukluk

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Bronkospazm (daha önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), dispne, öksürük

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Dispepsi, abdominal ağrı, kusma

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Alopesi, psöriasisform döküntü veya psöriasisde alevlenme, deride raş

### **Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Miyalji

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Cinsel işlev bozukluğu, libidoda azalma

### **Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Bitkinlik

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Seyrek olarak bildirilen brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun doz aşımı vakaları, olumsuz sonuçlanmamıştır. Doz aşımı tedavisi, destekleyici ve semptomatik tedavi içermektedir, hastanın hava yolları açık tutulmalıdır.

Brimonidin

Oftalmik doz aşımı (Yetişkinler):

Bildirilen vakalarda, genelde istenmeyen etkilerde listelenen advers olaylar olmuştur.

Yanlışlıkla yutma sonucu oluşan doz aşımı (Yetişkinler):

Brimonidinin yetişkinlerde yanlışlıkla yutulması hakkında çok az bilgi mevcuttur. Günümüze kadar bildirilen tek istenmeyen etki hipotansiyondur. Hipotansiyon episodunu posthipotansif hipertansiyonun izlediği bildirilmiştir. Diğer alfa-2-agonistlerin oral doz aşımalarının hipotansiyon, asteni, kusma, letarji, sedasyon, bradikardi, aritmi, miyozis, apne, hipotoni, hipotermi, solunum depresyonu ve nöbet gibi semptomlara neden olduğu bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik bireylerin brimonidini kazara yutması sonucu ciddi istenmeyen etkiler yayınlanmış ya da firmaya bildirilmiştir. Bu bireyler, SSS depresyonu, genelde geçici koma veya düşük bilinç seviyesi, letarji, somnolans, hipotoni, bradikardi, hipotermi, solgun beniz, solunum depresyonu ve apne gibi semptomlar tecrübe etmiştir ve gerektiğinde intübasyonlu yoğun bakıma gereksinim duymuşlardır. Bütün bireylerin, genelde 6-24 saat içinde tamamıyla iyileştiği bildirilmiştir.

Timolol

Sistemik timolol doz aşımı semptomları, bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, baş ağrısı, baş dönmesi ve kardiyak arest içermektedir. Hastalarla yapılan bir çalışma, timololün kolayca diyalize edilemediğini göstermiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oftalmik – antiglokoma preparatları ve miyotikler - beta blokör ajanları  
– Timolol kombinasyonları

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması:

RİMOSOFT iki etkin maddeden oluşmaktadır, brimonidin tartarat ve timolol maleat. Bu iki bileşen tamamlayıcı etki mekanizmalarıyla yüksek göz içi basıncını düşürmektedirler (GİB) ve kombine etkileri, iki bileşiğin tek tek uygulanmalarına kıyasla ilave göz içi basıncı azalmasıyla sonuçlanmaktadır. RİMOSOFT'un etki başlangıcı hızlıdır.

Brimonidin tartarat, bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir ve alfa-1 adreseptörlere göre alfa-2 adreseptör selektivitesi 1000 kat daha fazladır. Bu seçiciliğe bağlı olarak midriyazis ve insan retina ksenogreftleri ile ilişkili olarak mikrosirkülasyonda vazokonstriksiyon görülmez.

Brimonidin tartaratın hümör aköz yapımını azaltıp, uveoskleral yoldan dışa akımı arttırarak göz içi basıncını düşürdüğü düşünülmektedir.

Timolol non-selektif beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptör blokörü ajandır; anlamlı bir intrinsek semptomimetik aktivitesi, direkt miyokard baskılayıcı etkisi veya lokal anestezi etkisi (membran stabilize edici) yoktur. Timolol, göz içi basıncını hümör aközün yapımını azaltarak düşürmektedir. Kesin etki mekanizması açıkça tanımlanmamış olsa da, endojen beta-adrenerjik uyarının neden olduğu artmış siklik AMP sentezinin inhibisyonu olasıdır.

Klinik etkiler:

Üç adet kontrollü, çift kör klinik çalışmada brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu (günde iki kere uygulanan), timolol (günde iki kere uygulanan) ve brimonidin (günde iki kere ya da üç kere uygulanan) monoterapi ile karşılaştırıldığında ortalama diüurnal göz içi basıncının klinik olarak anlamlı şekilde düşmesini sağlamıştır.

Minimum 3 haftalık herhangi bir monoterapi ile göz içi basıncı yeterince kontrol edilemeyen hastalarla yapılan bir çalışmada, 3 aylık brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu (günde 2 kez), timolol (günde 2 kez) ve brimonidin (günde 2 kez) tedavisi sırasında ortalama diüurnal göz içi basıncında sırasıyla 4.5, 3.3 ve 3.5 mmHg'lık ilave azalmalar gözlenmiştir. Bu çalışmada göz içi basıncında önemli ilave düşüş, sadece brimonidin ile kıyaslandığında gösterilebilmiştir, timolol ile gösterilememiştir. Yine de diğer zamanlarda üstün bir pozitif trend görülmüştür. Diğer iki çalışmanın havuzlanmış verilerin genelinde timolole göre istatistiksel üstünlük görülmüştür.

Ek olarak, brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun göz içi basıncı düşürücü etkisi, brimonidin ve timolol adjuvant tedavisi ile (tümü, günde 2 kez) ulaşılanın altında olmamıştır.

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun göz içi basıncı düşürücü etkisinin, çift kör çalışmalarda 12 aya kadar devam ettiği gösterilmiştir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu

Sağlıklı kişilerde brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu tedavisi ile monoterapi tedavilerinin karşılaştırılmasıyla plazma brimonidin ve timolol konsantrasyonları belirlenmiştir. Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonu ve brimonidin ile timolol monoterapileri arasında, brimonidin ve timolol EAA'larında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyon dozu uygulamasını takiben brimonidin ve timolol için ortalama plazma  $C_{maks}$  değerleri sırasıyla 0.0327 ve 0.406 ng/ml'dir.

Brimonidin

İnsanda %0.2 göz damlası uygulamasından sonra, plazma brimonidin konsantrasyonu düşüktür.

İnsanda oral uygulamayı takiben, brimonidinin emilimi iyidir ve hızla atılmaktadır.

Brimonidin büyük oranda insan gözünde metabolize olmamaktadır.

Timolol

Katarakt cerrahisi geçiren hastalara timolol %0.5 göz damlası uygulamasından sonra, timololün hüme aközdeki doruk konsantrasyonu doz sonrası ilk saatte 898 ng/ml'dir. Dozun bir kısmı sistemik olarak absorbe edilerek, yaygın bir şekilde karaciğerde metabolize olmaktadır.

#### Dağılım:

Brimonidin

Erkeklerde topikal uygulamadan sonra sistemik dolaşımında brimonidinin ortalama görünür yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

Brimonidin, herhangi bir istenmeyen etki olmaksızın oküler dokularda yaygın ve reversibl olarak melanine bağlanmaktadır. Melaninin yokluğunda, birikim ortaya çıkmamaktadır.

Timolol:

Timololün plazmadaki yarı ömrü 7 saat kadardır. Timolol plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Brimonidin

Brimonidin, insan gözü ve insan plazmasında yaygın olarak metabolize edilmemektedir ve insan plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %29'dur. Hayvanlarda ve insan karaciğerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, metabolizmaya büyük ölçüde aldehid oksidaz ve sitokrom P450'nin aracılık ettiğini göstermiştir.

Timolol

Timolol kısmen karaciğer tarafından metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Brimonidin

Brimonidin oral verilen dozun büyük bölümü (dozun yaklaşık %75'i) 5 gün içinde metabolize olarak idrarla atılmıştır. İdrarda dönüşmemiş ilaç tespit edilmemiştir.

Sistemik eliminasyon primer olarak hepatik metabolizma gibi görünmektedir.

Timolol

Timololün metabolitleri böbrek tarafından atılmaktadır.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Ayrı ayrı bileşenlerinin oküler ve sistemik güvenlilik profili iyi bilinmektedir. Non-klinik veriler ayrı ayrı bileşenlerinin güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenisiteye ilişkin konvansiyonel çalışmalarına dayanarak, insanlar için özel hiç bir tehlike göstermemektedir. Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun ilave tekrarlanan oküler doz toksisite çalışmaları da, insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Brimonidin

Brimonidin tartarat, hayvanlarda herhangi bir teratojenik etkiye neden olmamıştır, fakat tavşanlarda ve sıçanlarda, insanda tedaviyle elde edilen sistemik ilaç miktarının sırasıyla 37 ve 134 katı konsantrasyonlarda, düşüklere (tavşan) ve postnatal büyüme geriliğine (sıçan) neden olmuştur.

Timolol

Hayvan çalışmalarında beta-blokörlerin göbek kordonu kan akımını ve fütal gelişimi azalttığı, kemikleşmeyi geciktirdiği ve fütal ve post-natal ölümleri arttırdığı, ancak teratojenik olmadığı gösterilmiştir. Timolol ile yüksek maternal dozlarda, tavşanlarda embriyotoksisite (rezorpsiyon) ve sıçanlarda fütotoksisite (kemikleşmede gecikme) görölmüştür. Brimonidin tartarat ve timolol maleat kombinasyonunun insandaki günlük dozunun 4200 katı kadar olan oral timolol dozlarında, fare, sıçan ve tavşanlardaki teratojenisite çalışmalarında, fütal malformasyona ait herhangi bir kanıt gösterilememiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Benzalkonyum klorür

Monobazik sodyum fosfat monohidrat

Dibazik sodyum fosfat susuz

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

Açıldıktan sonra 4 hafta içerisinde kullanılmalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

RİMOSOPT göz damlası, HDPE-LDPE kapaklı LDPE damlalıklı 5 ml süspansiyon içeren beyaz opak LDPE şişelerde kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.



**7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,

Güneşli, Bağcılar, İstanbul

Tel: +90 212 474 70 50

Faks: +90 212 474 09 01

**8. RUHSAT NUMARASI**

2017/339

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**