

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brinzolamide/Timolol STADA, 10 mg/5 mg/ml silmatilgad, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suspensiooni sisaldab 10 mg brinsolamiidi ja 5 mg timolooli (timoloolmaleaadina).
INN. *Brinzolamide, timololum*.

Teadavaolevat toimet omav abiaine

Üks ml suspensiooni sisaldab 0,10 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, suspensioon (silmatilgad).

Valge kuni tuhmvalge ühtlane suspensioon, pH 7,2 (ligikaudu).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanutel, kellel monoterapiiaga ei saavutata piisavat silmasisese rõhu langust (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel, sh eakatel patsientidel

Annuseks on üks tilk Brinzolamide/Timolol STADA't haige(te) silma(de) konjunktivaalkotti kaks korda ööpäevas.

Nina-pisarakanalite kokkusurumine või silmalaua sulgemine vähendab süsteemset imendumist. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja suurendada lokaalset toimet (vt lõik 4.4).

Kui annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise plaanipärase annusega. Annus ei tohi ületada ühte tilka kahjustatud silma(de) kohta kaks korda ööpäevas.

Kui mõni teine oftalmoloogiline glaukoomivastane ravim asendatakse Brinzolamide/Timolol STADA'ga, tuleb ravimi kasutamine lõpetada ja alustada ravi Brinzolamide/Timolol STADA'ga järgmisel päeval.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Brinzolamide/Timolol STADA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- ja neerukahjustus

Brinzolamide/Timolol STADA ega 5 mg/ml timolooli silmatilkadega ei ole tehtud uuringuid neeru- või maksakahjustusega patsientidel. Maksakahjustusega või kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Brinzolamide/Timolol STADA't ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min) ega hüperkloreemilise atsidoosiga patsientidel (vt lõik 4.3). Kuna brinsolamiid ja selle peamised metaboliidid eritatakse põhiliselt neerude kaudu, on Brinzolamide/Timolol STADA vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Brinzolamide/Timolol STADA kasutamisel raske maksakahjustusega patsientidel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Okulaarne.

Patsiente tuleb juhendada, et nad enne kasutamist pudelit korralikult loksutaksid. Kui juhuslikku avamist välistav äratõmmatav kinnitusrõngas on pärast korgi eemaldamist lahti tulnud, eemaldage see enne ravimi kasutamist.

Et vältida tilguti otsa ja suspensiooni saastumist, tuleb hoolikalt jälgida, et tilguti ots ei puudutaks silmalauge, sellega piirnevaid alasid või teisi pindu. Öelge patsientidele, et kui nad pudelit ei kasuta, tuleb see hoida tihedalt suletuna.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte paikset oftalmoloogilist ravimit, peab ravimite manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit. Silmasalvid tuleb manustada viimasena.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus teiste beetablokaatorite suhtes.
- Ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes (vt lõik 4.4).
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või varem põetud bronhiaalastma, või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinu-atriaalne blokaad, kardistimulaatoriga mittekontrollitav teise või kolmanda astme atriorentrikulaarne blokaad. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- Äge allergiline nohu.
- Hüperkloreemiline atsidoos (vt lõik 4.2).
- Raske neerukahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

- Brinsolamiid ja timolool imenduvad süsteemselt. Timolooli kui beeta-adrenoblokeeriva komponendi tõttu võivad lokaalsel manustamisel tekkida samad kardiovaskulaarsed, pulmonaalsed ja teised kõrvaltoimed, mida täheldatakse beeta-adrenoblokaatorite süsteemsel manustamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast lokaalset manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähenemise kohta vt lõik 4.2.
- Kõikide sulfoonamiidi derivaatide puhul ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid võivad ilmneda ka patsientidel, kes saavad Brinzolamide/Timolol STADA't, sest see imendub süsteemselt.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haigustega (nt südame pärgarterite haigus, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja hüpotensiooniga patsientide puhul tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt

hinnata ja kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel tuleb jälgida haiguste süvenemise sümptomeid ja ravimi kõrvaltoimeid.

Beetablokaatorite negatiivse toime tõttu ülejuhte ajale tuleb neid manustada esimese astme AV-blokaadiga patsientidele ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeersete vereringehäirete/-haigustega (nt Raynaud' haiguse raske vorm või Raynaud' sündroom) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Hüpertüroidism

Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpertüroidismi sümptomeid.

Lihasnõrkus

Beeta-adrenoblokaatorite kasutamisel on teatatud lihasnõrkuse süvenemisest, millega kaasnevad teatud müasteenilised sümptomid (nt diploopia, ptoos ja üldine nõrkus).

Hingamisteede häired

Pärast teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamist on teatatud hingamisteede reaktsioonidest, sh astmaga patsientidel bronhospasmide tõttu tekkinud surmast. Brinzolamide/Timolol STADA't tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja ainult siis, kui saadav kasu ületab võimaliku riski.

Hüpoplükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on risk spontaanse hüpoplükeemia tekkeks või labiilse insuliinsõltuva diabeediga patsientidele, sest beetablokaatorid võivad maskeerida ägeda hüpoplükeemia sümptomeid.

Happe-leelise tasakaalu häired

Brinzolamide/Timolol STADA sisaldab brinsolamiidi, mis on sulfoonamiid. Lokaalse manustamise korral võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimed, mis sulfoonamiidide süsteemse kasutamise puhul. On teatatud suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite manustamise järgsest happe-leelise tasakaalu häiretest. Neerukahjustuse riskiga patsientidel tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega metaboolse atsidoosi võimaliku tekkeriski tõttu. Raskete kõrvaltoimete või ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb ravimi kasutamine katkestada.

Vaimne ärksus

Suukaudsed karboanhüdraasi inhibiitorid võivad olla takistuseks vaimset ärksust ja/või koordinatsiooni nõudvate tegevuste puhul. Brinzolamide/Timolol STADA imendub süsteemselt ja seetõttu võib eespool nimetatud ilmned ka lokaalse manustamise korral.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite manustamisel võivad patsiendid, kelle anamneesis on atopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida korduval kokkupuutel allergeenidega tugevamini ja mitte reageerida anafülaksia puhul kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

Soonkesta irdumine

Soonkesta irdumisest on teatatud pärast filtratsiooni protseduuri vesivedeliku produktsiooni vähendava ravi korral (nt timolool, atsetasoolamiid).

Kirurgiline anesteesia

Beetablokeeriva toimega silmaravimid võivad blokeerida süsteemse beeta-agonistliku toime, nt adrenaliini puhul. Kui patsient manustab timolooli, tuleb sellest anestesioloogi teavitada.

Kaasuv ravi

Toime silmasisesele rõhule või süsteemse beeta-blokaad võib tugevneda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes kasutavad suukaudselt beetablokaatorit. Nende patsientide reaktsioone tuleb täpselt

jälgida. Kahe beetablokaatori või kahe lokaalse karboanhüdraasi inhibiitori samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Brinzolamide/Timolol STADA't ja suukaudselt karboanhüdraasi inhibiitorit samal ajal kasutatavatel patsientidel on tõenäosus summeeruva toime tekkeks. Brinzolamide/Timolol STADA ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole uuritud ja see ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Toimed silmas

Brinzolamide/Timolol STADA'ga on vähe kogemusi pseudoeksfoliativse glaukoomi või pigmentglaukoomi ravis. Neid haigeid tuleb ravida ettevaatusega ja sageli kontrollida silmasisest rõhku.

Brinzolamide/Timolol STADA't pole uuritud patsientidel, kellel on kitsa nurgaga glaukoom ja nendele ei soovitata kasutada.

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad esile kutsuda silmade kuivust. Silma sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Brinsolamiidi võimalikku toimet sarvkesta endoteelile ei ole uuritud kahjustatud sarvkestaga patsientidel (eriti neil, kellel on endoteelirakkude vähesus). Täpsemalt ei ole uuritud kontaktläätsi kandvaid ja brinsolamiidi kasutavaid patsiente. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest karboanhüdraasi inhibiitorid võivad mõjutada sarvkesta hüdratsiooni. See võib viia sarvkesta dekompensatsiooni ning turse tekkeni ja kontaktläätsede kandmine võib suurendada sarvkestaga seonduvaid riske. Kahjustatud sarvkestaga, nt suhkruhaigust põdevaid või sarvkesta düstroofiaga patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida.

Kontaktläätsede kandmise ajal võib Brinzolamide/Timolol STADA't kasutada hoolika jälgimise all (vt allpool lõik „Bensalkooniumkloriid“).

Bensalkooniumkloriid

Brinzolamide/Timolol STADA sisaldab bensalkooniumkloriidi. On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Ravimi pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida. Selle kasutamisel muutub kontaktläätsede värv. Kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida. Brinzolamide/Timolol STADA tilgutamise ajaks tuleb pehmed kontaktläätsed silmast ära võtta ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast.

On teateid, et bensalkooniumkloriid põhjustab punktkeratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat. Sage ja/või pikaajalise kasutamise korral on vajalik hoolikas jälgimine.

Maksakahjustus

Brinzolamide/Timolol STADA't tuleb kasutada ettevaatusega raske maksakahjustusega patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimite koostoimeuuringuid ei ole Brinzolamide/Timolol STADA'ga tehtud.

Brinzolamide/Timolol STADA sisaldab karboanhüdraasi inhibiitorit brinsolamiidi, mis lokaalse manustamise korral, imendub ka süsteemselt. On teatatud suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite manustamise järgest happe-aluse tasakaalu häiretest. Brinzolamide/Timolol STADA't kasutavate patsientide puhul tuleb arvestada koostoimete võimalusega.

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt brinsolamiidi silmatilku ja suukaudseid karboanhüdraasi inhibiitoreid, on süsteemse aditiivse karboanhüdraasi inhibitsiooni tekkerisk. Brinsolamiidi sisaldavate silmatilkade ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Brinsolamiidi metabolismi eest vastutavate tsütokroom P-450 isoensüümide hulka kuuluvad CYP3A4 (põhiline), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9. CYP3A4 inhibiitorid nagu ketokonasool, itrakonasool, klotrimasool, ritonaviiir ja troleandomütsiin pärsvivad CYP3A4 kaudu brinsolamiidi metabolismi. Kui samaaegselt manustatakse CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb olla ettevaatlik. Siiski ei ole brinsolamiidi akumulatsioon tõenäoline, kuna põhiliselt elimineeritakse seda neerude kaudu. Brinsolamiid ei inhibeeri tsütokroom P-450 isoensüüme.

Kui oftalmoloogilisi beetablokaatoreid manustada samal ajal suukaudsete kaltsiumikanalite blokaatoritega, beetablokaatoritega, antiarütmikumidega (sh amiodaroon), südame glükosiidide, parasümpatomimeetikumide või guanetidiiniga, on võimalik, et need ravimid üksteist potentsseerivad ning põhjustavad hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardiat.

Beetablokaatorid võivad vähendada adrenaliini (kasutatakse anafülaktiliste reaktsioonide ravis) ravivastust. Eriti hoolikas peab olema patsientide puhul, kellel on anamneesis atopia või anafülaksia (vt lõik 4.4).

Beetablokaatorid võivad potentsseerida hüpertensiivset reaktsiooni klonidiini manustamise äkilisel katkestamisel. Selle ravimi kasutamisel koos klonidiiniga on soovitatav rakendada ettevaatust.

CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kooskasutamise ajal on teatatud potentsseeritud süsteemse beetablokaadi tekkest (südame löögisageduse vähenemine, depressioon). Soovitatav on rakendada ettevaatust.

Beetablokaatorid võivad suurendada diabeedivastaste ravimite hüpopglükeemilist toimet. Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpopglükeemia nähtusid ja sümptomeid (vt lõik 4.4).

Oftalmoloogiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegse kasutamise ajal on esinenud müdriaasi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puudub piisav informatsioon oftalmilise brinsolamiidi ja timolooli kasutamise kohta rasedatel. Brinsolamiidiga loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele pärast süsteemset manustamist, vt lõik 5.3. Brinzolamide/Timolol STADA't ei tohi kasutada raseduse ajal ilma selge vajaduseta. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Epidemioloogilistes uuringutes beetablokaatorite suukaudsel kasutamisel ei tuvastatud väärarenguid, kuid lootel ilmnes risk emakasiseseks kasvupeetuseks. Lisaks täheldati vastsündinutel beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpopglükeemia), kui beetablokaatoreid manustati kuni sünnituseni. Kui Brinzolamide/Timolol STADA't manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas oftalmiline brinsolamiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on ilmnenu, et pärast suukaudset manustamist eritub brinsolamiid emapiima, vt lõik 5.3.

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski ei ole tõenäoline, et silmatilkades sisalduva timolooli kogus oleks piisav, et rinnapiima sattununa põhjustaks imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Riski imikutele ei saa välistada. Imetamise katkestamise või Brinzolamide/Timolol STADA'ga ravi katkestamise osas tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Paikselt silma manustatava Brinzolamide/Timolol STADA toime selgitamiseks inimese fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud.

Mittekliinilised andmed ei näita ei brinsolamiidi ega timolooli toimet meeste või naiste fertiilsusele suukaudse manustamise järgselt. Brinzolamide/Timolol STADA kasutamisel ei eeldata toimeid meeste või naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Brinzolamide/Timolol STADA mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Võib esineda ajutist nägemise ähmastumist või teisi nägemishäireid, mis mõjutavad võimet juhtida liiklusvahendit ja töötada masinatega. Kui ilmnevad nägemishäired pärast ravimi tilgutamist, peab patsient ootama selge nägemise taastumiseni, enne kui alustab liiklusvahendi juhtimist või töötamist masinatega.

Karboanhüdraasi inhibiitorid võivad olla takistuseks vaimset ärksust ja/või koordinatsiooni nõudvate tegevuste puhul (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed olid ähmane nägemine, silmärritus ning silmavalu, mis ilmnisid ligikaudu 2...7%-l patsientidest.

Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Brinzolamide/Timolol STADA ning selle üksikkomponentide brinsolamiidi ja timolooli kasutamisel kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse järelevalve käigus. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud järgmiste põhimõtete alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin (v. 18.0)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<u>Teadmata</u> : nasofarüngiit ³ , farüngiit ³ , sinuiit ³ , riniit ³
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<u>Aeg-ajalt</u> : vere valgeliblede arvu vähenemine ¹ <u>Teadmata</u> : vere punaliblede arvu vähenemine ³ , kloriidi sisalduse suurenemine veres ³
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<u>Teadmata</u> : anafülaksia ³ , anafülaktiline šokk ¹ , süsteemne allergiline reaktsioon (sh angioödeem) ² , lokaalne ja generaliseerunud lööve ² , ülitundlikkus ¹ , urtikaaria ² , sügelus ²
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	<u>Teadmata</u> : hüpoglükeemia ²
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	<u>Harv</u> : unetus ¹ <u>Teadmata</u> : depressioon ¹ , mälukaotus ² , apaatia ³ , meeleolulangus ³ , libiido langus ³ , hirmuunenäod ^{2,3} , närvilisus ³ , hallutsinatsioonid*
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<u>Sage</u> : düsgeusia ¹ <u>Teadmata</u> : ajuisheemia ² , tserebrovaskulaarne atakk ² , süngoop ² , <i>Myasthenia gravis</i> 'e sümptomite tugevnemine ² , somnolentsus ³ , motoorse funktsiooni häired ³ , amneesia ³ , mälukahjustus ³ , paresteesia ^{2,3} , treemor ³ , hüpesteesia ³ , ageusia ³ , pearinglus ¹ , peavalu ¹
<i>Silma kahjustused</i>	<u>Sage</u> : punktkeratiit ¹ , hägune nägemine ¹ , silma valu ¹ , silma ärritus ¹

	<p><u>Aeg-ajalt</u>: keratiit^{1,2,3}, kuivsilmsus¹, oluline värvaine ladestumine sarvkestas¹, eritis silmast¹, silma kihelus¹, võõrkehahatunne silmas¹, silma hüperemia¹, konjunktiiv hüperemia¹</p> <p><u>Harv</u>: sarvkesta erosioon¹, eeskambri hägustumine¹, fotofobia¹, suurenenud pisaravool¹, skleera hüperemia¹, silmalau erüteem¹, silmalau serva ketendus¹</p> <p><u>Teadmata</u>: nägemisnärv raadiuse/diski suhte suurenemine³, soonkesta irdumine pärast filtratsiooniprotseduuri² (vt lõik 4), keratopaatia³, sarvkesta epiteeli defekt³, sarvkesta epiteeli kahjustus³, silma siserõhu tõus³, ladestused silmas³, sarvkesta pigmenteerumine³, sarvkesta turse³, sarvkesta tundlikkuse vähenemine², konjunktiivit³, meibomiit³, diploopia^{2,3}, valgussähvatused³, fotopsia³, nägemisteravuse vähenemine³, nägemislangus¹, pterüügeum³, ebamugavustunne silmas³, kuiv keratokonjunktiivit³, silma hüpesteesia³, skleerade pigmenteerumine³, subkonjunktiivaalne tsüst³, nägemishäire³, silma paistetus³, silma allergia³, madaroor³, silmalau kahjustus³, silmalau turse¹, ptoos²</p>
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	<u>Teadmata</u> : vertiigo ³ , tinnitus ³
<i>Südame häired</i>	<p><u>Sage</u>: südamerütmi aeglustumine¹</p> <p><u>Teadmata</u>: südameseiskus², südamepuudulikkus², südame paispuudulikkus², atrioventrikulaarne blokaad², kardiorespiratoorne distress³, stenokardia³, bradükardia^{2,3}, ebaregulaarne südame löögisagedus³, arütmia^{2,3}, palpatsioonid^{2,3}, tahhükardia³, südame löögisageduse kiirenemine³, valu rinnus², tursed²</p>
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<p><u>Aeg-ajalt</u>: vererõhu langus¹</p> <p><u>Teadmata</u>: hüpotensioon², hüpertensioon³, vererõhu tõus¹, Raynaud' fenomen², külmad labakäed ja -jalad²</p>
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	<p><u>Aeg-ajalt</u>: köha¹</p> <p><u>Harv</u>: orofarüingeaalne valu¹, rinorröa¹</p> <p><u>Teadmata</u>: bronhospasm² (peamiselt patsientidel, kellel on mõni bronhospastiline haigus), düspnoe¹, astma³, ninaverejooks¹, bronhide hüperaktiivsus³, kurguärritus³, ninakinnisus³, ülemiste hingamisteede kongestioon³, eritis ninaneelus³, aevastamine³, nina limaskestade kuivus³</p>
<i>Seedetrakti häired</i>	<p><u>Teadmata</u>: oksendamise^{2,3}, ülakõhuvalu¹, kõhuvalu², kõhulahtisus¹, suukuivus¹, iiveldus¹, ösofagiit³, düspepsia^{2,3}, ebamugavustunne kõhus³, ebamugavustunne mao piirkonnas³, sage iste³, seedetrakti häire³, suu hüpesteesia³, suu paresteesia³, meteorism³</p>
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	<u>Teadmata</u> : kõrvalekalded maksafunktsiooni testides ³
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	<u>Teadmata</u> : urtikaaria ³ , makulopapuloosne lööve ³ , generaliseerunud kihelus ³ , naha

	pingulolek ³ , dermatiit ³ , alopeetsia ¹ , psoriaasilaadne lööve või psoriaasi ägenemine ² , lööve ¹ , erüteem ¹
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	<u>Teadmata</u> : lihasvalu ¹ , lihasspasmid ³ , liigesevalu ³ , seljavalu ³ , valu jäsemetes ³
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	<u>Aeg-ajalt</u> : veri uriinis ¹ <u>Teadmata</u> : neeruväli ³ , pollakisuuria ³
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	<u>Teadmata</u> : erektsioonihäire ³ , seksuaalfunktsiooni häire ² , libiido langus ²
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<u>Aeg-ajalt</u> : halb enesetunne ^{1,3} <u>Teadmata</u> : valu rinnus ¹ , valu ³ , väsimus ¹ , astenia ^{2,3} , ebamugavustunne rinnus ³ , ärritunud olek ³ , ärrituvus ³ , perifeersed tursed ³ , ravimijäägid ³
<i>Uuringud</i>	<u>Aeg-ajalt</u> : kaaliumi sisalduse tõus veres ¹ , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus veres ¹

¹ Brinzolamide/Timolol STADA kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

² täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid timolooli monoterapia korral

³ täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid brinsolamiidi monoterapia korral

* timolooliga täheldatud kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Düsgeusia (kibe või ebataoline maitse suus pärast silmatilkade tilgutamist) oli üks Brinzolamide/Timolol STADA sagedamini esinenud kõrvaltoimeid kliinilistes uuringutes. Tõenäoliselt on selle põhjuseks brinsolamiidi sattumine nina-pisarakanal kaudu ninaneelu. Nina-pisarakanal kokkusurumine või silma õrn sulgemine pärast tilgutamist võib seda toimet vähendada (vt lõik 4.2).

Brinzolamide/Timolol STADA sisaldab brinsolamiidi, mis on sulfoonamiid, süsteemselt imenduv karboanhüdraasi inhibiitor. Gastrointestinaalsed, närvisüsteemi, hematoloogilised, renaaalsed ja metaboolsed toimed on enamasti seotud süsteemsete karboanhüdraasi inhibiitoritega. Paikselt manustamisel võivad tekkida sama tüüpi kõrvaltoimeid, mida omistatakse süsteemsetele suukaudsetele karboanhüdraasi inhibiitoritele.

Timolool imendub süsteemsesse vereringesse. Võivad ilmned sarnased kõrvaltoimed kui süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Loetletud kõrvaltoimete hulgas on ka reaktsioonid, mida on täheldatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite rühmas. Lisaks on ravimi üksikkomponentidega täheldatud järgmisi eespool tabelis loetletud kõrvaltoimeid, mis võivad tekkida Brinzolamide/Timolol STADA kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus lokaalsel silma manustamisel on väiksem kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Lapsed

Brinzolamide/Timolol STADA't ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, kuna selle vanuserühma kohta puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Juhusliku allaneelamise korral võivad ilmned beetablokaatorite üleannustamise sümptomid, sh bradükardia, hüpotensioon, südamepuudulikkus ja bronhospasm.

Brinzolamide/Timolol STADA silmatilkade üleannustamisel peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav. Brinsolamiid võib põhjustada elektrolüütide tasakaalu häireid, atsidoosi ja sümptomeid kesknärvisüsteemi poolt. Jälgida tuleb seerumi elektrolüütide (eriti kaaliumi) kontsentratsiooni ja vere pH-d. Uuringud on näidanud, et timolooli ei ole dialüüsi abil kergesti eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, ATC-kood: S01ED51

Toimemehhanism

Brinzolamide/Timolol STADA sisaldab kahte toimeainet: brinsolamiidi ja timoloolmaleaati. Mõlemad komponendid alandavad kõrgeenenud silmasisest rõhku kambrivedeliku sekretsiooni vähendamise teel, kuid seda erinevate toimemehhanismide kaudu. Võrreldes eraldi kasutamiselega, saavutatakse nende kahe toimeaine kombineerimise tulemusena suurem silmasisese rõhu vähenemine.

Brinsolamiid on inimese karboanhüdraas II (CA-II) (inimese silmas esinev peamine isoensüüm) tugev inhibiitor. Karboanhüdraasi inhibeerimine silma tsiliaarprotsessides vähendab vedeliku sekretsiooni, aeglustades tõenäoliselt bikarbonaatioonide moodustumist, mistõttu väheneb naatriumi ja vedelike transport.

Timolool on mitteselektiivne adrenoblokaator, millel ei ole olulist sisemist sümpatomimeetilist toimet, otsest toimet südamelihase pärssijana ega membraane stabiliseerivat aktiivsust. Tonograafilised ja fluorofotomeetrilised uuringud inimesel lubavad arvata, et selle põhiline toime on seotud vesivedeliku tekke vähenemisega ning väljavoolu kerge suurenemisega.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised toimed:

12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kel uurija arvates kombinatsioonravi võiks olla efektiivsem ning kelle silmasisese rõhu algväärtus oli 25...27 mmHg, langetas Brinzolamide/Timolol STADA kaks korda ööpäevas manustatuna silmasisese rõhku keskmiselt 7...9 mmHg. Brinzolamide/Timolol STADA mittehaldvus keskmise silmasisese rõhu vähendamisel, võrreldes preparaadiga dorsolamiid 20 mg/ml + timolool 5 mg/ml, esines kõikides ajapunktides ning kõigi visiitide ajal.

6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kelle silmasisese rõhu algväärtus oli 25...27 mmHg, oli 2 korda ööpäevas manustatava Brinzolamide/Timolol STADA silmasisest rõhku langetav toime 7...9 mmHg; see oli kuni 3 mmHg võrra suurem langus kui kaks korda ööpäevas manustataval brinsolamiidil 10 mg/ml ja kuni 2 mmHg võrra suurem langus kui kaks korda päevas manustataval timoloolil 5 mg/ml. Statistiliselt suuremat keskmise silmasisese rõhu alanemist täheldati nii brinsolamiidi kui timolooli grupiga võrreldes kõikidel ajahetkedel ja kõigi uuringuviisiitide ajal.

Kolmes kontrollitud kliinilises uuringus oli silma düskomfort Brinzolamide/Timolol STADA manustamisel märkimisväärselt madalam kui preparaadil dorsolamiid 20 mg/ml + timolool 5 mg/ml.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lokaalselt silma manustamise järel imenduvad brinsolamiid ja timolool sarvkesta kaudu süsteemsesse ringesse. Farmakokineetilises uuringus said terved vabatahtlikud suukaudset brinsolamiidi (1 mg) kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul (et vähendada aega, mis kulub tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks enne Brinzolamide/Timolol STADA manustamist). Pärast Brinzolamide/Timolol STADA manustamist kaks korda ööpäevas 13 nädala jooksul oli brinsolamiidi kontsentratsioon

punalibledes 4., 10. ja 15. nädalal keskmiselt vastavalt $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ ja $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$, mis näitab, et saavutatud oli brinsolamiidi stabiilne püsikontsentratsioon punalibledes.

Pärast Brinzolamide/Timolol STADA tasakaalukontsentratsiooni saavutamist oli timolooli keskmine plasma C_{max} ja $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ vastavalt 27% ja 28% madalamad (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng h/ml}$), võrreldes 5 mg/ml timolooli manustamisega (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng h/ml}$). Timolooli madalam süsteemne kontsentratsioon Brinzolamide/Timolol STADA manustamise järel pole kliiniliselt oluline. Pärast Brinzolamide/Timolol STADA manustamist saabus timolooli keskmine C_{max} $0,79 \pm 0,45$ tunniga.

Jaotumine

Brinsolamiid seondub plasmavalkudega mõõdukalt (ligikaudu 60%). Brinsolamiid sekvestreeritakse punalibledes tänu selle suurele afiinsusele CA-II suhtes ning vähemal määral CA-I suhtes. Selle aktiivne N-desetüül metaboliit akumuleerub samuti punalibledes, kus see seondub peamiselt CA-I-ga. Brinsolamiidi ja selle metaboliidi afiinsuse tõttu punaliblede ja kudede CA suhtes on brinsolamiidi plasmakontsentratsioon madal.

Jaotumise andmed küülikute silmakudedes näitavad, et timolooli leidub vesivedelikus kuni 48 tundi pärast Brinzolamide/Timolol STADA manustamist. Tasakaalukontsentratsiooni korral on timolool inimese plasmas tuvastatav kuni 12 tunni jooksul pärast Brinzolamide/Timolol STADA manustamist.

Biotransformatsioon

Brinsolamiidi metabolism toimub N-desalküleerimise, O-desalküleerimise ja N-propüül-külgahela oksüdatsiooni teel. N-desetüülbrinsolamiid on brinsolamiidi peamine metaboliit inimorganismis, see seondub brinsolamiidi juuresolekul ka CA-I-ga ning akumuleerub punalibledes. *In vitro* uuringutest nähtub, et brinsolamiidi metabolism hõlmab peamiselt CYP3A4, samuti vähemalt nelja teist isoensüümi (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9).

Timolool metaboliseerub kahte teed pidi. Ühel juhul toodab tiadiazoolringist etanoolamiini külgahela ning teise lõpptulemus on morfoliinlammastiku etanoolne külgahel ning teine sarnane karbonüülrühmaga lammastiku külge seotud külgahel. Timolooli metabolismi vahendab peamiselt CYP2D6.

Eritumine

Brinsolamiid eritub peamiselt neerude kaudu (ligikaudu 60%). Umbes 20% annusest eritub uriini kaudu metaboliitidena. Brinsolamiid ja N-desetüülbrinsolamiid on peamised komponendid uriinis koos N-desmetoksüpropüül- ja O-desmetüülmetaboliitide vähese kogusega (<1%).

Timolool ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu. Umbes 20% timolooli annusest eritatakse uriiniga muutumatul kujul ning ülejäänud eritub metaboliitidena. Timolooli plasma $t_{1/2}$ on pärast Brinzolamide/Timolol STADA manustamist 4,8 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Brinsolamiid

Brinsolamiidi farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Arengutoksilisuse uuring küülikutel, kes said brinsolamiidi suu kaudu annuses kuni 6 mg/kg/ööpäevas (214-kordne soovitatav kliiniline ööpäevane annus 28 mikrogrammi/kg/ööpäevas) ei näidanud mingit mõju loote arengule, kuigi annus oli emasloomale märkimisväärselt toksiline. Sarnased uuringud rottidel andsid tulemuseks kolju ja sternebrade (rinnaku segmentide) kergelt vähenenud luustumist loodetel, kui emasloomad said brinsolamiidi annuses 18 mg/kg/ööpäevas (642-kordne soovitatav kliiniline ööpäevane annus), kuid seda ei esinenud, kui annus oli 6 mg/kg/ööpäevas. Need nähud ilmsid annuste juures, mis põhjustasid metaboolset atsidoosi, millega kaasnes emasloomade kaaluübe vähenemine ning loote väiksem mass. Annusest sõltuv loote kehakaalu vähenemine esines ka poegadel, kui emasloom oli saanud suu kaudu brinsolamiidi annuses 2 mg/kg/ööpäevas

(vähenemine 5...6%) ja 18 mg/kg/ööpäevas (vähenemine 14%). Imetamise ajal ei ilmnenud järglastel kõrvaltoimeid kui annus oli 5 mg/kg/ööpäevas.

Timolool

Timolooli farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel tuvastati reproduktsioonitoksilisuse uuringutes timolooliga loote ossifikatsiooniprotsesside aeglustumist, kusjuures see ei mõjutanud postnataalset arengut (50 mg/kg/ööpäevas ehk 3500-kordne kliiniline ööpäevane annus, mis on 14 mikrogrammi/kg/ööpäevas), ning küülikutel loote resorptsioonide suurenemist (90 mg/kg/ööpäevas ehk 6400-kordne kliiniline soovitatav ööpäevane annus).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid
Mannitool (E421)
Karbomeer
Dinaatriumedetaat
Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud
Pärast esmast avamist: 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudel LDPE punnkorgiga ning kõrge tihedusega polüpropüleenist (HDPE) keeratava korgiga, sisaldab 5 ml suspensiooni.

Pakend sisaldab 1, 3 või 6 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1001820

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.03.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2021