

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat 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 monoterapiaga ei saavutata piisavat silmasisese rõhu langust (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel, sh eakatel

Annuseks on üks tilk Brinzolamide/Timolol Accord'i haige(te) silma(de) konjunktivaalkotti kaks korda ööpäevas.

Nina-pisarakanali kokkusurumine või silmalau 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 Accord'iga, tuleb ravimi kasutamine lõpetada ja alustada ravi Brinzolamide/Timolol Accord'iga järgmisel päeval.

Patsientide erirühmad

Lapsed

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

Maksa- ja neerukahjustus

Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 Accord'i ei ole uuritud raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini 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 Accord vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 mis tahes aine 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, *sick*-siinus sündroom, sinu-atriaalne blokaad, südamestimulaatoriga mitte kontrollitav teise või kolmanda astme AV-blokaad. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- Äge allergiline riniit.
- 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 Accord'i, 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 ülejunkte 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.

Hüpertüreoidism

Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpertüreoidismi 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 Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja ainult siis, kui saadav kasu ületab võimaliku riski.

Hüopoglükeemia/diabeet

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

Happe-leelis tasakaalu häired

Brinzolamide/Timolol Accord 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-leelis 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 Accord 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, atsetasolamiid).

Kirurgiline anesteesia

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

Samaaegne 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 Accord'i ja suukaudselt karboanhüdraasi inhibiitorit samal ajal kasutavatel patsientidel on tõenäosus summeeruva toime tekkeks. Brinzolamide/Timolol Accord'i ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole uuritud ja see ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Toimed silmas

Brinzolamide/Timolol Accord'iga on vähe kogemusi pseudoekfoliatiivse glaukoomi või pigmentglaukoomi ravis. Neid haigeid tuleks ravida ettevaatusega ja sageli kontrollida silmasisest rõhku.

Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 Accord'i kasutada hoolika jälgimise all (vt allpool lõik „Bensalkooniumkloriid“).

Bensalkooniumkloriid

Brinzolamide/Timolol Accord sisaldab bensalkooniumkloriidi. On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silmaärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida. Bensalkooniumkloriid võib muuta pehmete kontaktläätsede värvi. Kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega tuleb vältida. Brinzolamide/Timolol Accord'i 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. Sagedase või pikaajalise kasutamise korral on vajalik hoolikas jälgimine.

Maksakahjustus

Brinzolamide/Timolol Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega raske maksakahjustusega patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimite koostoimeuuringuid ei ole Brinzolamide/Timolol Accord'iga tehtud.

Brinzolamide/Timolol Accord sisaldab karboanhüdraasi inhibiitorit brinsolamiidi, mis lokaalse manustamise korral imendub ka süsteemselt. On teatud suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite manustamise järgest happe-aluse tasakaalu häiretest. Brinzolamide/Timolol Accord'i 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, ritonaviir 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 potentseerivad 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 potentseerida 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 potentseeritud süsteemse beetablokaadi tekkest (südame löögisageduse vähenemine, depressioon). Soovitatav on rakendada ettevaatust.

Beetablokaatorid võivad suurendada diabeedivastaste ravimite hüpoplükeemilist toimet. Beetablokaatorid võivad maskeerida hüpoplükeemia 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 Accord'i ei tohiks kasutada raseduse ajal ilma selge vajaduseta.

Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Epidemioloogilistes uuringutes beeta-blokaatorite suukaudsel kasutamisel ei tuvastatud väärenguid, kuid lootel ilmnes risk emakasiseseks kasvupeetuseks. Lisaks täheldati vastündinutel beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoplükeemia) kui beetablokaatoreid manustati kuni sünnituseni. Kui Brinzolamide/Timolol Accord'i manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas oftalmoloogiline brinsolamiid eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on ilmnenu, et pärast suukaudset manustamist eritub brinsolamiid rinnapiima, 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. Rinnaga toitumise katkestamine või ravi katkestamine Brinzolamide/Timolol Accord'iga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Paikselt silma manustatava Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 Accord'i kasutamisel ei eeldata toimeid meeste või naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Brinzolamide/Timolol Accord mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed olid ähmane nägemine, silmaärritus ning silmavalu, mis ilmsesid ligikaudu 2...7% patsientidest.

Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) 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 , sinusiit ³ , riniit ³
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<u>Aeg-ajalt</u> : valgete vereliblede arvu vähenemine ¹ <u>Teadmata</u> : punaste vereliblede arvu vähenemine ³ , kloori sisalduse suurenemine veres ³
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<u>Teadmata</u> : anafülaksia ² , anafülaktiline šokk ¹ , süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh angioödem ² , lokaalne ja generaliseerunud lööve ² , ülitundlikkus ¹ , urtikaaria ² , kihelus 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 , hirmu-unenäod ^{2,3} , närvilisus ³ , hallutsinatsioonid*
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<u>Sage</u> : düsgeusia ¹ <u>Teadmata</u> : ajuisheemia ² , tserebrovaskulaarne atakk ² , süngoop ² , myasthenia gravis'e sümptomite ja nähtude tugevnemine ² , somnolentsus ³ , motoorse funktsiooni häired ³ , amneesia ³ , mälukahjustus ³ , paresteesia ^{2,3} , treemor ³ , hüpoesteesia ³ , ageusia ³ , pearinglus ¹ , peavalu ¹

<i>Silma kahjustused</i>	<p><u>Sage:</u> punktaatkeratiit¹, hägune nägemine¹, silma valu¹, silma ärritus¹</p> <p><u>Aeg-ajalt:</u> keratiit^{1,2,3}, kuivsilmsus¹, oluline värvaine ladestumine sarvkestas¹, eritis silmast¹, silma kihelus¹, võõrkehataunne silmas¹, silma hüperemia¹, konjunktivi hüperemia¹,</p> <p><u>Harv:</u> sarvkesta erosioon¹, eeskambri hägustumine¹, fotofoobia¹, 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 4.4), keratopaatia³, sarvkesta epiteeli defekt³, sarvkesta epiteeli kahjustus³, silma siserõhu tõus³, ladestused silmas³, sarvkesta pigmenteerumine³, sarvkesta turse³, sarvkesta tundlikkuse vähenemine², konjunktiviit³, meibomiit³, diploopia^{2,3}, valgussähvatused³, fotopsia³, nägemisteravuse vähenemine³, nägemislangus¹, pterüügeum³, ebamugavustunne silmas³, kuiv keratokonjunktiviit³, silma hüpoesteesia³, skleerade pigmenteerumine³, subkonjunktivaalne tsüst³, nägemishäire³, silma paistetus³, silma allergia³, madaroos³, 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}, palpitatsioonid^{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, hüpertensioon², vererõhu tõus¹, Raynaud' fenomen², külmad labakäed ja -jalad²</p>

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt: köha ¹ Harv: orofarüngeaalne valu ¹ , rinorröa ¹ Teadmata: bronhospasm ² (peamiselt patsientidel, kellel on mõni bronhospastiline haigus), düspnoe ¹ , astma ³ , ninaverejooks ¹ , bronhide hüperaktiivsus ³ , kurguärritus ³ , ninakinnisus ³ , ülemiste hingamisteede kongestioon ³ , eritis ninaneelus ³ , aevastamine ³ , nina limaskestade kuivus ³
<i>Seedetrakti häired</i>	Teadmata: oksendamine ^{2,3} , ülakõhuvalu ¹ , kõhuvalu ² , kõhulahtisus ¹ , suukuivus ¹ , iiveldus ¹ , ösofagiit ³ , düspepsia ^{2,3} , ebamugavustunne kõhus ³ , ebamugavustunne mao piirkonnas ³ , soolte motoorika kiirenemine ³ , seedetrakti häire ³ , suu hüpoesteesia ³ , suu paresteesia ³ , flatulents ³
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Teadmata: kõrvalekalded maksafunktsiooni peegeldavates analüüsides ³
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Teadmata: 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>	Teadmata: lihaskrambid ³ , liigesevalu ³ , seljavalu ³ , valu jäsemetes ³
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt: veri uriinis ¹ Teadmata: neeruvärv ³ , pollakisuuria ³
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Teadmata: erektsioonihäire ³ , seksuaalfunktsiooni häire ² , libiido langus ²
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Aeg-ajalt: halb enesetunne ^{1,3} Teadmata: valu rinnus ¹ , valu ³ , väsimus ¹ , asteenia ^{2,3} , ebamugavustunne rinnus ³ , ärritunud olek ³ , ärrituvus ³ , perifeersed tursed ³ , ravimijääd ³
<i>Uuringud</i>	Teadmata: kaaliumi sisalduse tõus veres ¹ , laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus veres ¹

- ¹ Brinzolamide/Timolol Accord'i kasutamisel esinenud kõrvaltoimed
² täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid timolooli monoterapia korral
³ täiendavad kõrvaltoimed, mis esinesid brinsolamiidi monoterapia korral
* timolooli kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Timolool imendub süsteemsesse vereringesse. Võivad ilmneda sarnased kõrvaltoimed kui süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Lisaks on ravimi üksikkomponentidega täheldatud järgmisi eespool tabelis loetletud kõrvaltoimeid, mis võivad tekkida Brinzolamide/Timolol Accord'i kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus lokaalsel silma manustamisel on väiksem kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Lapsed

Brinzolamide/Timolol Accord'i pole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, kuna selle vanuserühma kohta puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 kerge dialüüsi abil eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Brinzolamide/Timolol Accord sisaldab kahte toimeainet: brinsolamiidi ja timoloolmaleaati. Mõlemad komponendid alandavad kõrgeenenud silmasisest rõhku kambrivedeliku sekretsiooni vähendamise teel, kuid seda erinevate toimemehhanismide kaudu. Võrreldes eraldi kasutamise 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 fluorofotomeetriselised 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 kuni 27 mmHg, langetas Brinzolamide/Timolol Accord kaks korda ööpäevas manustatuna silmasisest rõhku keskmiselt 7 kuni 9 mmHg. Brinzolamide/Timolol Accord'i mittehalvemus keskmise silmasisese rõhu vähendamisel võrreldes preparaadiga dorsolamiid 20 mg/ml + timolool 5 mg/ml esines kõikides ajapunktides ning kõikide visiitide ajal.

6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kelle silmasisese rõhu algväärtus oli 25 kuni 27 mmHg, oli 2 korda ööpäevas manustatava Brinzolamide/Timolol Accord'i keskmine silmasisest rõhku langetav toime 7 kuni 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 ööpäevas manustataval timoloolil 5 mg/ml. Statistiliselt suuremat keskmise silmasisese rõhu alanemist täheldati nii brinsolamiidi kui timolooli grupiga võrreldes kõikidel ajahetkedel ja kõikide uuringuviitide ajal.

Kolmes kontrollitud kliinilises uuringus oli silma düskomfort Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 stabiilse kontsentratsiooni saavutamiseks enne Brinzolamide/Timolol Accord'i manustamist). Pärast Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 Accord'i stabiilse kontsentratsiooni 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 Accord'i manustamise järel pole kliiniliselt oluline. Pärast Brinzolamide/Timolol Accord'i manustamist saabus timolooli keskmine C_{max} $0,79 \pm 0,45$ tunniga.

Jaotumine

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

Jaotus andmed küülikute silmakudedes näitavad, et timolooli leidub vesivedelikus kuni 48 tundi pärast Brinzolamide/Timolol Accord'i manustamist. Püsikontsentratsiooni tingimustes võib timolooli inimese plasmas tuvastada kuni 12 tundi pärast Brinzolamide/Timolol Accord'i 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 akumulereerub 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 karboksüülrühmaga lammastiku külge seotud külgahel. Timolooli metabolismi vahendab peamiselt CYP2D6.

Eritumine

Brinsolamiid eritub peamiselt neerude kaudu (u 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 Accord'i manustamist 4,8 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Brinsolamiid

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

Reproduktsioonitoksilisuse uuring küülikutel, kes said brinsolamiidi suu kaudu annuses kuni 6

mg/kg/ööpäevas (214-kordne soovitatav kliiniline ööpäevane annus 28 µg/kg/ööpäevas) ei näidanud mingit mõju loote arengule, kuigi annus oli emasloomale märkimisväärselt toksiline. Sarnased uuringud rottidel andsid tulemuseks kolju ja sternumi 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 ilmnesisid annuste juures, mis põhjustasid metaboolset atsidoosi, millega kaasnes emasloomade kaalu 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 ilmnenu 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 reproduktioonitoksilisuse uuringutes timolooliga tuvastati 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

4 nädalat pärast pudeli esmakordset avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudel, mis sisaldab 5 ml suspensiooni, millel on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) kork koos LDPE-st tilgutiga.

Pakend sisaldab 1, 3 või 6 pudelit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1000920

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.02.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2021