

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bimatoprost/Timolol Stada 0,3 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,3 mg bimatoprostia ja 5 mg timololia (vastaten 6,8 mg timololimaleaattia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra silmätipaliuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia ja 0,95 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Väritön tai hieman kellertävä liuos.

Liuksen pH: 6,5–7,8, osmolaliteetti: 260-320 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänsisäisen paineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio ja joilla paikalliset beetasalpaajat tai prostaglandiiniinanalogit eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositteltu annos aikuisille (myös iäkkäille)

Suositteltu annos on yksi Bimatoprost/Timolol Stada -tippa sairaaseen silmään kerran vuorokaudessa, joko aamuisin tai iltaisin annosteltuna. Tippa tulee annostella samaan aikaan joka päivä.

Olemassa olevat bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta koskevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että ilta-annos saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannos.

Hoitomyöntyvyyden todennäköisyys on kuitenkin otettava huomioon, kun harkitaan joko aamu- tai ilta-annosta (ks. kohta 5.1).

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella suunnitelman mukaisesti. Valmistetta saa antaa enintään yhden tipan kerran vuorokaudessa sairaaseen silmään.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Siksi näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Jos käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, on niiden antovälin oltava vähintään viisi minuuttia.

Kyynelkanavan sulkeminen tai silmäluomien sulkeminen kahden minuutin ajaksi vähentää systeemistä imeytymistä. Tämä saattaa vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Reaktiivinen hengitystiesairaus, kuten aktiivinen tai sairastettu keuhkoastma, vaikea pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus.
- Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, sinus-eteiskatkos, toisen tai kolmannen asteen eteiskammiokatkos (ilman sydämentahdistinta). Ilmeinen sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muut paikallisesti käytettävät silmlääkkeet, myös Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen vaikuttavat aineet (bimatoprosti ja timololi) voivat imeytyä systeemisesti, mutta yksittäisten vaikuttavien aineiden systeemisen imeytymisen ei ole havaittu lisääntyneen. Beeta-adrenergisen komponentin, timololin, vuoksi valmiste voi aiheuttaa samantyyppisiä sydän- ja verisuonijärjestelmään ja keuhkoihin kohdistuvia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemiset beetasalpaajat. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Sydän

Potilaita, joilla on sydän- ja verisuonitauteja (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angina tai sydämen vajaatoiminta) ja jotka saavat verenpainetta alentavaa beetasalpaajahoidoa, on arvioitava kriittisesti ja hoitoa muilla vaikuttavilla aineilla on harkittava. Sydän- ja verisuonitauteja sairastavia potilaita on tarkkailtava näiden tautien pahenemiseen viittaavien merkkien sekä haittavaikutusten varalta.

Koska beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus sydämen johtumisaikaan, niitä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuonisto

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeita perifeerisen verenkierron häiriöitä (kuten Raynaud'n oireyhtymä tai Raynaud'n oireyhtymän vaikeat muodot).

Hengityselimet

Joidenkin silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön jälkeen on raportoitu hengityselinreaktioita astmapotilailla, mukaan lukien bronkospasmista johtuvia kuolemantapauksia.

Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD), ja vain silloin, kun hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä potilaalle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Umpierityssairaudet

Beetasalpaajien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on altis spontaanille hypoglykemialle tai jos potilaalla on labiili diabetes, sillä beetasalpaajat saattavat peittää akuutin hypoglykemian merkkejä ja oireita.

Beetasalpaajat saattavat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annosteltavat beetasalpaajat voivat aiheuttaa silmien kuivumista. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin sarveiskalvon sairaus.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset voivat voimistua, kun timololia annetaan potilaille, jotka jo saavat systeemistä beetasalpaajaa. Hoitovastetta tulee tarkkailla huolellisesti näillä potilailla. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt erilaisten allergeenien aiheuttamaa atopiaa tai vakava anafylaktinen reaktio, saattavat beetasalpaajia käyttäessään reagoida voimakkaammin toistuvaan altistukseen näille allergeeneille, ja heillä anafylaktisten reaktioiden hoidossa tavallisesti käytettävä adrenaliiniannos ei välttämättä tuota vastetta.

Suonikalvon irtoaminen

Suonikalvon irtoamista on raportoitu kammionesteen muodostumista vähentävän hoidon (esim. timololin, asetatsoliamidin) yhteydessä filtroivan leikkauksen jälkeen.

Kirurginen anestesia

Silmäsairauksiin käytettävät beetasalpaajavalmisteet voivat estää esim. adrenaliinin systeemisiä beeta-agonistisia vaikutuksia. Ennen leikkausta nukutuslääkärille on kerrottava, että potilas saa timololia.

Maksa

Bimatoprosti ei haitannut maksan toimintaa 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai epänormaali veren alaniiniaminotransferaasi (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja/tai bilirubiini lähtötalanteessa. Silmään annostellulla timololilla ei tiedetä olevan haitallisia vaikutuksia maksan toimintaan.

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta silmäripsien kasvusta, silmäluomen tai silmänympärysihon tummumisesta sekä värikalvon ruskean pigmentin lisääntymisestä, koska näitä on havaittu bimatoprostihoidon ja bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoitoaikana. Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää ja voi johtaa silmien ulkonäön erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu. Bimatoprost/Timolol Stada -hoidon lopettamisen jälkeen värikalvon pigmentaation lisääntyminen voi olla pysyvä. 12 kuukauden bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoitoajan jälkeen värikalvon pigmentaation lisääntymisen ilmaantuvuus oli 0,2 %. 12 kuukauden pelkän bimatoprosti-silmätippahoidon jälkeen ilmaantuvuus oli 1,5 %, eikä se kolmen vuoden hoidon jälkeen lisääntynyt. Pigmentaatiomuutos johtuu ennemminkin melanosyyttien melaniinipitoisuuden noususta kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Silmään annosteltavan bimatoprostin käyttöön liittyvät värikalvon värimuutokset saattavat ilmaantua vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua. Hoito ei ilmeisesti vaikuta värikalvon neevuksiin eikä pilkkuihin. Korjaantuvaa silmänympärysihon pigmentoitumista on raportoitu joillakin potilailla.

Makulaedeemaa ja myös kystoidia makulaedeemaa on raportoitu bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoidon yhteydessä. Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta on siksi käytettävä varoen afakiapotilailla ja pseudofakiapotilailla, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä, sekä potilailla, joilla on makulaedeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. silmäleikkaus, verkkokalvon laskimotukos, tulehduksellinen silmäsairaus ja diabeettinen retinopatia).

Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aktiivinen silmänsisäinen tulehdus (esim. uveiitti), sillä se voi pahentaa tulehdusta.

Iho

Aalueilla, joilla Bimatoprost/Timolol Stada -liuos on toistuvasti kosketuksissa ihon pintaan, saattaa esiintyä karvankasvua. Onkin tärkeää, että Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta käytetään ohjeen mukaan eikä sitä päästetä valumaan poskelle tai muille ihoalueille.

Apuaineet

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste sisältää fosfaatteja ja bentsalkoniumkloridia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia per millilitra silmätippaliuosta.

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, joka saattaa aiheuttaa silmä-ärsytystä. Piilolinssit on otettava pois silmistä ennen lääkkeen tiputusta, ja ne voidaan panna takaisin silmiin 15 minuutin kuluttua lääkkeen käytöstä. Bentsalkoniumkloridin tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Vältä kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan punktaattikeratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen toistuvaa ja pitkäaikaista käyttöä on valvottava potilailla, joilla on silmien kuivuutta tai joiden sarveiskalvo on vaurioitunut.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,95 mg fosfaatteja per millilitra silmätippaliuosta.

Muut sairaudet

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmäsairauksia, uudissuoniglaukooma, tulehduksellinen glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnyynnäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Tutkimuksissa, joissa bimatoprostia (0,3 mg/l) annettiin potilaille, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine, silmään tapahtuvan tiheämmän annostelun (yli 1 bimatoprostiannos vuorokaudessa) todettiin mahdollisesti heikentävän valmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta. Potilaita, jotka käyttävät Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta muiden prostaglandiiniainalogien kanssa, on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eriytyisiä yhteisvaikutustutkimuksia bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteella ei ole tehty.

Additiiviset vaikutukset, jotka johtavat hypotensioon ja/tai huomattavaan bradykardiaan, ovat mahdollisia, kun silmiin annosteltavaa beetasalpaajaliuosta annetaan samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, guanetidiinin, beeta-adrenergisten salpaajien, parasymptomimeettien, rytmihäiriölääkkeiden (mukaan lukien amiodaroni) ja digitaalisglykosidien kanssa.

Voimistunutta systeemistä beetasalpausta (esim. sydämen sykkeen hidastumista, masennusta) on raportoitu käytettäessä CYP2D6-estäjiä (esim. kinidiiniä, fluoksetiinia, paroksetiinia) samanaikaisesti timololin kanssa.

Beetasalpaajia sisältävien silmälääkkeiden ja adrenaliinin (epinefriinin) samanaikaisesta käytöstä johtuvaa mydriaasia on raportoitu ajoittain.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Bimatoprosti

Raskauden aikaisesta altistumisesta ei ole saatavilla riittävää kliinistä tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla, emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Timololi

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riskiä on havaittu, kun beetasalpaajia on annettu suun kautta. Lisäksi vastasyntyneillä on todettu beetasalpauksen oireita (esim. bradykardiaa, hypotensiota, hengitysvaikeutta ja hypoglykemiaa), kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntyneen tilaa on seurattava huolellisesti ensimmäisinä elinpäivinä. Timololia koskevissa eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta kliinisiä annoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Timololi

Beetasalpaajat erittyvät rintamaitoon. Timololia sisältäviä silmätippoja terapeuttisina annoksina käytettäessä on kuitenkin epätodennäköistä, että sitä erittyisi rintamaitoon siinä määrin, että se aiheuttaisi beetasalpauksen kliinisiä oireita imeväisillä. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Bimatoprosti

Ei tiedetä, erittykö bimatoprosti ihmisen rintamaitoon, mutta se erittyy imettävän rotan maitoon. Imettävät äidit eivät saa käyttää Bimatoprost/Timolol Stada -valmistetta.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmälääkkeiden tavoin Bimatoprost/Timolol Stada voi aiheuttaa tilapäistä näön sumentumista tippojen tiputtamisen jälkeen ja potilaan on ennen ajamista tai koneiden käyttöä odotettava näön selkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset rajoittuivat jommankumman yksittäisen vaikuttavan aineen, bimatoprostin tai timololin, yhteydessä aikaisemmin raportoituihin haittavaikutuksiin. Uusia, erityisesti bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteseen liittyviä haittavaikutuksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Useimmat bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat silmiin kohdistuvia, lieviä eivätkä yhdessäkään tapauksessa vakavia. 12 kuukauden kliinisten tietojen perusteella yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli sidekalvon verekkyyss (tavallisesti erittäin vähäinen tai lievä, ja luultavasti ei-tulehduskellinen) noin 26 %:lla potilaista ja se johti lääkkeen käytön lopettamiseen 1,5 %:lla potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukko 1 sisältää bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä vaiheessa raportoituja haittavaikutuksia (haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä).

Alla esitettyjen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Taulukko 1

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	ylimerkkyysreaktiot, mukaan lukien allergisen ihotulehduksen, angioedeeman ja silmäallergian oireet tai löydökset
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Tuntematon	unettomuus, painajaisunet
<i>Hermosto</i>	Yleinen	päänsärky, heitehuimaus
	Tuntematon	makuhäiriö
<i>Silmät</i>	Hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyss
	Yleinen	pistemäinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon eroosio, kirvely, sidekalvon ärsytys, silmien kutina, pistely, rikkantunne, kuivat silmät, silmäluomien punoitus, silmäkipu, valoherkkyys, silmän räjähtäisyys, näköhäiriöt, silmäluomien kutina, näöntarkkuuden heikkeneminen, luomitulehdus, silmäluomen turvotus, silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, silmäripsien kasvu
	Melko harvinainen	värikkäisyys, sidekalvon turvotus, silmäluomen kipu, epänormaali tunne silmässä, astenopia, trikiaasi, värikkäisyys, hyperpigmentaatio, silmäluomen vaon syveneminen, silmäluomien

		kutistuminen, silmäripsien värjäytyminen (tummuminen)
	Tuntematon	kystoidi makulaedeema, silmän turvotus, näön hämärtyminen, epämukava tunne silmässä
<i>Sydän</i>	Tuntematon	bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon	hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen	riniitti
	Melko harvinainen	hengenahdistus
	Tuntematon	bronkospasmi (etupäässä potilailla, joilla on entuudestaan jokin bronkospastinen sairaus), astma
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Yleinen	silmäluomien pigmentaatio, hirsutismi, ihon hyperpigmentaatio (silmän ympärillä)
	Tuntematon	alopesia, ihon värimuutos (periokulaarinen)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Tuntematon	väsymys

Kuten muutkin paikallisesti annosteltavat silmlääkkeet, Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste (bimatoprosti ja timololi) imeytyy systeemiseen verenkiertoon. Timololin imeytyminen voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin systeemisesti annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä on havaittu. Systeemisten haittavaikutusten ilmaantuvuus silmään tapahtuneen paikallisen annostelun jälkeen on pienempi kuin systeemisen annostelun jälkeen. Katso lisätietoja systeemisen imeytymisen vähentämisestä kohdasta 4.2.

Alla taulukossa 2 on lueteltu muita haittavaikutuksia, joita on ilmennyt jommankumman vaikuttavan aineen (bimatoprostin tai timololin) käytön yhteydessä ja joita voi myös ilmetä bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä:

Taulukko 2

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	systeemiset allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaksi ¹
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	hypoglykemia ¹
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	masennus ¹ , muistinmenetys ¹ , aistiharhat ¹ (yleisyys tuntematon)
<i>Hermosto</i>	synkopee ¹ , aivoverisuonitapahtuma ¹ , myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen ¹ , parestesia ¹ , aivoverenkiertohäiriö ¹
<i>Silmät</i>	sarveiskalvon herkkyyden heikkeneminen ¹ , kahtena näkeminen ¹ , ptoosi ¹ , suonikalvon irtoaminen filtroivan leikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4) ¹ , sarveiskalvotulehdus ¹ , luomikouristus ² , verkkokalvon verenvuoto ² , suonikalvoston tulehdus ²
<i>Sydän</i>	eteis-kammiokatkos ¹ , sydämenpysähdys ¹ , rytmihäiriöt ¹ , sydämen vajaatoiminta ¹ , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ¹ , rintakipu ¹ , sydämentykytys ¹ , edema ¹

<i>Verisuonisto</i>	hypotensio ¹ , Raynaud'n ilmiö ¹ , kylmät kädet ja jalat ¹
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	astman paheneminen ² , keuhkohtaumataudin paheneminen ² , yskä ¹
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	pahoinvointi ^{1,2} , ripuli ¹ , ruoansulatushäiriöt ¹ , suun kuivuminen ¹ , vatsakipu ¹ , oksentelu ¹
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin oireiden paheneminen ¹ , ihottuma ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	lihassärky ¹
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	seksuaalinen toimintahäiriö ¹ , sukupuolisen halun väheneminen ¹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	astenia ^{1,2}
<i>Tutkimukset</i>	poikkeavuudet maksan toimintakokeissa ²

¹ haittavaikutukset, joita havaittiin käytettäessä timololia ainoana lääkeaineena

² haittavaikutukset, joita havaittiin käytettäessä bimatoprostia ainoana lääkeaineena

Fosfaattia sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset

Kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon on raportoitu hyvin harvoin käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja niille potilaille, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen paikallinen yliannostus tai siihen liittyvä toksisuus on epätodennäköistä.

Bimatoprosti

Jos bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistettä otetaan vahingossa suun kautta, saattaa seuraavista tiedoista olla hyötyä: kaksi viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotille ja hiirille annettiin bimatoprostia suun kautta jopa 100 mg/kg/vrk, eikä minkäänlaista toksisuutta ilmaantunut. Tämä annos, laskettuna mg/m², on ainakin 70 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa yhden pullollisen bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta.

Timololi

Systeemisen timololiyliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, päänsärky, heitehuimaus, hengenahdistus ja sydämenpysähdys. Munuaisten vajaatoimintapotilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, ettei timololi ole helposti dialysoitavissa.

Yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet – beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteessa on kahta vaikuttavaa ainetta: bimatoprostia ja timololia. Nämä aineet vähentävät kohonnutta silmänsisäistä painetta (IOP) toisiaan täydentävien vaikutusmekanismien kautta, ja niiden yhdistetty vaikutus on tehokkaampi kuin kummankaan yhdisteen vaikutus erikseen annettuna. Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen vaikutus alkaa nopeasti.

Bimatoprosti on voimakas silmänpainetta alentava vaikuttava aine. Se on synteettinen prostamidi, ja se muistuttaa rakenteellisesti prostaglandiinia $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), joka ei vaikuta minkään tunnetun prostaglandiinireseptorin kautta. Bimatoprosti jäljittelee selektiivisesti hiljattain löydettyjen biosynteettisten prostamideiksi kutsuttujen aineiden vaikutuksia. Prostamidireseptorin rakennetta ei ole kuitenkaan vielä määritetty. Bimatoprostin vaikutusmekanismi, joka alentaa silmänpainetta ihmisellä, on trabekkelikudoksen kautta tapahtuvan kammionesteen poistumisen lisääminen sekä uveoskeraalisen ulosvirtauksen lisääminen.

Timololi on beeta₁- ja beeta₂-epäselektiivinen adrenergisten reseptorien salpaaja, jolla ei ole merkittävää sympatomimeettistä, sydänlihasta suoraan lamauttavaa tai paikallista anesteettista (kalvoa stabiloivaa) ominaisvaikutusta. Timololi alentaa silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostusta. Sen vaikutusmekanismia ei ole määritetty tarkasti, mutta endogeenisen beeta-adrenergisen stimulaation aiheuttaman lisääntyneen syklisen AMP-synteesin estäminen on todennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Bimatoprost/Timolol Stada -valmisteen silmänpainetta alentava vaikutus ei ole huonompi kuin liitännäishoitona annetun bimatoprostin (kerran vuorokaudessa) ja timololin (kahdesti vuorokaudessa).

Olemassa olevat bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmistetta koskevat kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että iltannos saattaa alentaa silmänpainetta tehokkaammin kuin aamuannos.

Hoitomyöntyvyyden todennäköisyys on kuitenkin otettava huomioon, kun harkitaan joko aamu- tai iltannosta.

Pediatriset potilaat

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste

Plasman bimatoprosti- ja timololipitoisuuksia määritettiin vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin pelkästään yhdellä lääkeaineella annettua hoitoa bimatoprostin ja timololin yhdistelmähoitoon terveillä tutkittavilla. Yksittäisten aineosien systeeminen imeytyminen oli mitätöntä, eikä siihen vaikuttanut samanaikainen anto yhdessä lääkemuodossa.

Kahdessa 12 kuukauden tutkimuksessa, jossa mitattiin systeemistä imeytymistä, ei todettu yksittäisten aineosien kertymistä.

Bimatoprosti

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti *in vitro*. Systeeminen altistuminen silmään annetulle bimatoprostille on erittäin vähäistä eikä kumuloitumista tapahdu. Kun yksi tippa 0,03-prosenttista bimatoprostia oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan,

veren huippupitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua annosta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annosta. Plasman huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aika-käyrän alle jäävät pinta-alat (AUC_{0-24h}) olivat samanlaiset 7. ja 14. päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng x h/ml, osoittaen, että lääkkeen vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Bimatoprosti jakaantuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin, ja ihmisen systeeminen vakaaan tilaan jakaantumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostista sitoutuu plasman proteiineihin noin 88 %.

Verenkierrossa havaitaan pääasiallisesti bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Bimatoprosti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Terveille vapaaehtoisille laskimoon annetusta lääkkeestä jopa 67 % erittyi virtsaan, 25 % ulosteisiin. Eliminaation puoliintumisaika, laskettuna laskimoon annosta, oli noin 45 minuuttia ja veren kokonaispuhdistuma oli 1,5 l/h/kg.

Ominaisuudet iäkkäillä

Kahdesti päivässä tapahtuneen annostelun jälkeen bimatoprostin AUC_{0-24h} -keskiarvo oli 0,0634 ng x h/ml iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiaat). Se oli huomattavasti korkeampi kuin vastaava arvo (0,0218 ng x h/ml) nuorilla terveillä aikuisilla. Tätä löydöstä ei kuitenkaan voida pitää kliinisesti merkittävänä, sillä sekä iäkkäiden että nuorten systeeminen altistus oli erittäin vähäinen silmään annostelun jälkeen. Bimatoprostia ei kertynyt vereen pitkäaikaisemmassakaan käytössä, ja sen turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä iäkkäillä että nuorilla.

Timololi

Kun kaihielikkäuspotilaille annosteltiin silmään 0,5-prosenttista silmätippaliuosta, timololin huippupitoisuus oli 898 ng/ml kammionesteessä tunnin kuluttua annostelusta. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti, jolloin se metaboloituu suureksi osaksi maksassa. Timololin puoliintumisaika plasmassa on n. 4–6 tuntia. Timololi metaboloituu osittain maksassa, ja timololi ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisten kautta. Timololi ei sitoudu paljонkaan plasman proteiineihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bimatoprost/Timolol Stada -valmiste

Bimatoprostin ja timololin yhdistelmävalmisteen toistuvaan annosteluun liittyvissä silmien toksisuustutkimuksissa ei todettu erityistä vaaraa ihmisille. Lääkkeen yksittäisten aineiden silmään ja koko elimistöön liittyvät turvallisuusprofiilit on selvitetty hyvin.

Bimatoprosti

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa todettiin lajikohtaisia keskenmenoja systeemisten altistustasojen ollessa 33–97-kertaisia verrattuna ihmisen silmään annostellun lääkkeen aikaansaamiin altistustasoihin.

Kun apinoiden silmiin annosteltiin bimatoprostia $\geq 0,03$ %:n pitoisuuksina päivittäin 1 vuoden ajan, se lisäsi värikalvon pigmentaatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvia perikulaarisia muutoksia, joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Syynä värikalvon pigmentaation lisääntymiseen näyttää olevan melaniini tuotannon stimulaatio melanosyyteissä eikä melanosyyttien lukumäärän lisääntyminen. Toiminnallisia tai mikroskooppisia perikulaarisiiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä perikulaaristen muutosten toimintamekanismia tunneta.

Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi

Natriumkloridi

Dinatriumfosfaattiheptahydraatti

Sitruunahappomonohydraatti

Kloorivetyhappo, väkevä tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

4 viikkoa pullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen LDPE-pullo, jossa tummansininen HDPE-kierrekorkki ja valkoinen LDPE-pipetti.

Yhden pullon täyttötilavuus on 3 ml.

Saatavilla ovat seuraavat pakkauskoot: pahvikotelot, joissa on joko yksi tai kolme pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34263

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.9.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2020