

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİMASOPT %0.03 + %0.5 göz damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml çözelti içeriği;

Etkin maddeler:

| | |
|----------------|------------------------------------|
| Bimatoprost | 0,30 mg |
| Timolol maleat | 6,80 mg (5,0 mg timolol'e eşdeğer) |

Yardımcı maddeler:

| | |
|---------------------|---------|
| Benzalkonyum klorür | 0,05 mg |
|---------------------|---------|

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Çok açık sarı berrak partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Açık açılı glokomu olan ya da topikal beta-blokerlere, prostaglandin analoglarına yeterli yanıt vermeyen oküler hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda intraoküler basıncın (GİB) düşürülmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde önerilen doz :

Önerilen doz sabahları veya akşamları etkilenen göz(ler)e günde bir kez bir damla BİMASOPT'tur. Her gün aynı zamanda uygulanmalıdır.

Mevcut literatür verileri, göziçi basıncı düşürmede bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun akşam vakti uygulanması, sabah uygulanmasına nazaran daha etkili olabileceğini önermektedir. Bununla beraber, sabah veya akşam doz uygulamasına uyum sağlanabilirliği dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak kullanılır.

Eğer bir doz atlanmışsa, tedaviye planlanan bir sonraki dozla devam edilir.

Doz, etkilenen göz(ler)e günde bir damlayı geçmemelidir.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa ilaçlar en az 5 dakika arayla uygulanmalıdır.

Nazolakrimal tıkama veya 2 dakika boyunca göz kapaklarının kapatılması durumunda sistemik absorpsiyonu azalır. Bu sistemik yan etkilerin azalması ve lokal etkinliğin artması ile sonuçlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

BİMASOPT karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

BİMASOPT'un 0 ila 18 yaş aralığındaki çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere ya da bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Bronşiyal astım ya da bronşiyal astım öyküsü, ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı da dahil olmak üzere reaktif hava yolları hastalığı
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sinoatriyal blok, bir kalp pili ile kontrol edilmeyen ikinci ya da üçüncü derece atrioventriküler blok, belirgin kardiyak yetmezlik, kardiyojenik şok

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal uygulanan diğer oftalmik ilaçlar gibi, BİMASOPT'un etkin maddeleri (timolol/bimatoprost) da sistemik olarak emilebilir. Etkin maddelerin herhangi birinin sistemik emiliminin arttığı gözlenmemiştir.

Beta-adrenerjik bileşen timololün varlığına bağlı olarak, sistemik beta-bloker kullanımında ortaya çıkabilenlere benzer kardiyovasküler, pulmoner ve diğer advers reaksiyonlar oluşabilir. Topikal oftalmik uygulamadan sonra sistemik advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı sistemik uygulamadan daha düşüktür.

Kardiyak bozukluklar:

Kardiyovasküler hastalığı (örn. koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina ve kalp yetmezliği olan ve beta-blokerlerle hipotansiyon tedavisi gören hastalar son derece dikkatle değerlendirilmeli ve diğer etkin maddelerle tedavi düşünülmelidir. Kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların, bu hastalıkların kötüye gitme belirtileri ve advers reaksiyonlar bakımından izlenmesi gerekir.

İletim zamanına negatif etkisi nedeniyle, beta-blokerler birinci derece kalp bloğu olan hastalara ancak dikkatli bir şekilde verilmelidir.

Vasküler bozukluklar:

Ciddi periferel dolaşım rahatsızlığı/bozukluğu (örn: Raynaud hastalığının veya Raynaud sendromunun ağır şekilleri) olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Solunum bozuklukları:

Bazı oftalmik beta-blokerlerin uygulanmasını takiben astımlı hastalarda bronkospazma bağlı ölüm dahil solunum reaksiyonları rapor edilmiştir.

BİMASOPT, hafif/orta derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) olan hastalarda dikkatle ve sadece olası yarar, potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Endokrin bozuklukları:

Beta-bloker ilaçlar, akut hipoglisemi belirti ve semptomlarını gizleyebildiği için, spontan hipoglisemisi olan veya labil diyabetik hastalara dikkatle uygulanmalıdır, zira beta-blokerler akut hipogliseminin belirti ve bulgularını maskeleyebilir.

Hipertroidizm:

Beta-blokerler hipertiroidi belirtilerini de maskeleyebilir.

Korneal hastalıklar:

Oftalmik beta-blokerler, göz kuruluğunu tetikleyebilir. Korneal hastalığı olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir.

Diğer beta-bloker ilaçlar:

Hâlihazırda sistemik bir beta-bloker ilaç kullanan hastalara timolol verildiğinde, intra-oküler basınç üzerine etkisi veya sistemik beta-blokajın bilinen etkileri artabilir. Hastaların tedaviye cevabı yakından gözlenmelidir. İki adet topikal beta-adrenerjik bloker ilacın kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5)

Anafilaktik reaksiyonlar:

Atopi öyküsü ya da çeşitli alerjenlere şiddetli anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar, betablokerlerin kullanımı sırasında, bu tip alerjenlere karşı tekrar karşılaşmada daha fazla reaktif olabilir ve anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan adrenalin dozuna yanıt vermeyebilirler.

Koroidal yırtılma:

Filtrasyon işlemlerinden sonra aköz baskılayan tedavinin (örn. timolol, asetazolamid) uygulanması ile koroidal yırtılma rapor edilmiştir.

Cerrahi anestezi:

Beta-bloker oftalmolojik preparatlar, sistemik β -agonist etkileri mesela adrenalinin etkilerini bloke edebilir. Hasta timolol alıyorsa anestezi bilgileri bildirilmelidir.

Hepatik:

Hafif şiddetli karaciğer hastalığı öyküsü olan ya da başlangıçta anormal alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya bilirubin değerleri sergileyen hastalarda bimatoprost 24 ay içinde karaciğer fonksiyonu üzerinde advers bir reaksiyon oluşturmaz. Karaciğer fonksiyonu üzerinde oküler timolol ile ilişkili hiçbir advers reaksiyon bilinmemektedir.

Oküler:

Tedavi başlamadan önce hastalar bimatoprost ve bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun tedavisi sırasında gözlenmiş olan kirpik uzaması, göz kapağı derisinin veya

perioküler derinin koyulaşması ve artan kahverengi iris pigmentasyonu olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir, keza bu durumlar bimatoprost ve bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun tedavisi sırasında gözlenmiştir. Artan iris pigmentasyonu kalıcı olabilir ve yalnızca bir gözün tedavi edildiği olgularda, iki göz arasında görünüm açısından farklılıklara yol açabilir. Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun kullanımının kesilmesinden sonra iris pigmentasyonu kalıcı olabilir. 12 ay süreli bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun tedavisinin ardından iris pigmentasyonu insidansı %0.2 olarak belirlenmiştir. 12 ay süreli tek başına bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun tedavisini takiben bu insidans %1.5'di ve tedavi sonrasında ki 3 yılda artış göstermemiştir. Pigmentasyon değişikliği melanosit sayısındaki artıştan ziyade, melanositlerin içeriğindeki melanin artışına bağlıdır. Artmış iris pigmentasyonunun uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Bimatoprostun oftalmik uygulamasıyla görülen iris renk değişimleri, aylar boyunca ya da yıllarda fark edilmeyebilir. İristeki renkli noktalanmalar veya lekeler, tedaviden etkilenmemiş gibi görünmektedir. Periorbital doku pigmentasyonunun bazı hastalarda geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir.

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun kullanımında maküler ödem dahil, kistoid maküler ödem bildirilmiştir. Bu bağlamda bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun, afakik hastalar, posterior lens kapsülü yırtık olan psödo fakik hastalar veya maküler ödem açısından bilinen risk faktörleri (örn: intraoküler cerrahi, retinal ven oklüzyonu, oküler enflamasyon hastalığı ve diyabetik retinopati olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunu, aktif intraoküler enflamasyonu (örn: üveit) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü enflamasyon şiddetlenebilir.

Deri:

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun deri yüzeyine tekrarlayan şekilde temas ettiği yerlerde tüylenme potansiyeli vardır. Bu nedenle BİMASOPT'un talimat verildiği şekilde kullanılması ve yanaklara akmasının engellenmesi önemlidir.

Yardımcı maddeler:

BİMASOPT'un içindeki koruyucu benzalkonyum klorür, gözde irritasyona neden olabilir. Uygulamadan önce kontakt lensler çıkarılmalı, tekrar göze takılmadan önce de en az 15 dakika beklenmelidir. Benzalkonyum klorürün yumuşak kontakt lenslerde renk bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Yumuşak kontakt lenslerle temastan kaçınılmalıdır.

Benzalkonyum klorürün yüzeysel noktalı keratopati ve/veya toksik ülseratif keratopatiye neden olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı kuru göz hastalarında ya da korneanın risk altında olduğu olgularda BİMASOPT'un sık ya da uzun süreli kullanımlarda hastaların izlenmesi gerekmektedir.

Diğer durumlar:

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu enflamatuvar oküler durumlar, neovasküler, enflamatuvar, kapalı açılı glokom, konjenital glokom ya da dar açılı glokom hastalarında araştırılmamıştır.

Glokom veya oküler hipertansiyonlu hastalarla bimatoprost 0.3mg/l çalışmalarında günde 1 dozdan fazla bimatoprost maruz kalan gözde, göziçi basıncı düşürücü etkinin azalabildiği gösterilmiştir. Diğer prostaglandin analoglarıyla beraber BİMOSOPT kullanan hastaların göz içi basınç değişikliklerinin gözlemlenmesi gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bimatoprost/timolol sabit kombinasyonu ile herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Oftalmik beta-bloker çözeltisinin oral kalsiyum kanal blokerleri, guanetidin, beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar, parasempatomimetikler, anti-aritmikler (amiodaron dahil) ve digitalis glikozitleri ile eşzamanlı kullanıldığı koşulda hipotansiyon ve,/veya belirgin bradikardiyle sonuçlanan ilave etkilerin ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır.

CYP2D6 inhibitörleri (kinidin, fluoksetin paroksetin gibi) ve timolol ile kombine tedavi esnasında artmış sistemik beta-blokaj (kalp atım hızında azalma depresyon gibi) bildirilmiştir.

Nadiren eşzamanlı oftalmik beta-bloker ve adenalin (epinefrin) kullanımı ile midriyazis oluşumu bildirilmiştir

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrolüyle ilgili klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

BİMASOPT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Bimatoprost/timolol sabit kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. BİMASOPT açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Bimatoprost

Gebelerin maruziyetine dair yeterli klinik veri yoktur. Hayvan çalışmaları yüksek maternotoksik dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Timolol

Epidemiyolojik çalışmalar malformatif etki göstermemiştir, ancak beta-blokerler oral yoldan uygulandığında rahim içi büyümede gecikme riski görülmüştür. Ayrıca, beta-blokerler doğuma dek uygulandığında yeni doğanlarda beta-blokaj belirti ve semptomları (bradikardi, hipotansiyon, solunum yetmezliği ve hipoglisemi gibi) görülmüştür. BİMASOPT doğuma kadar uygulanmışsa, yeni doğan hayatının ilk bir kaç günü boyunca yakından izlenmelidir.

Timololle yapılan hayvan çalışmaları klinik uygulamada kullanılabilen dozlardan önemli oranda daha yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

BİMASOPT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

BİMASOPT emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Timolol

Beta-blokerler anne sütüyle atılmaktadır. Ancak, göz damlalarındaki timololün terapötik dozlarında, infantta beta-blokajın klinik semptomlarını oluşturacak miktarın sütte bulunması beklenmez. Sistemik emilimi azaltmak için bölüm 4.2'ye bakınız.

Bimatoprost

Bimatoprostun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar bimatoprostun emziren sıçanların sütüyle atıldığını göstermektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun insan fertilitésine etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun araba ve makine kullanma becerisi üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi vardır. Diğer oküler ilaçlarla olduğu gibi, damlatma sırasında geçici bulanık görme oluşuyorsa, hasta araba ya da makine kullanmadan önce görüşü düzeline kadar beklemelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu

Güvenlik profilinin özeti

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkiler, daha önce bimatoprost ve timolol etkin maddelerinin herhangi biri için bildirilen reaksiyonlarla sınırlıdır.

Klinik çalışmalarda bimatoprost/timolol maleat kombinasyona özgü hiçbir yeni advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir.

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun kullanıldığı klinik çalışmalarda bildirilen istenmeyen etkilerin çoğu oküler, hafif şiddetlidir, hiçbiri ciddi olarak değerlendirilmemiştir. 12 aylık klinik verilere istinaden en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonu hastaların yaklaşık %26'sında görülen konjunktival hiperemidir (genelde hafif seyreder ve non-enflamatuar tabiatta olduğunu düşündürür) ve hastaların %1.5'inde tedavinin bırakılmasına neden olmuştur.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun klinik çalışmalarında bildirilmiştir (her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet

sırasıyla verilmektedir). İstenmeyen etkilerin ortaya çıkışını sınıflandırmak için aşağıdaki terminoloji kullanılmıştır:

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik dermatit, anjiyoödem, göz alerjisi belirtileri veya semptomları dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıkları

Bilinmiyor: İnsomni, kâbus görme

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Tat alma duyusunda bozulma, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Konjunktival hiperemi

Yaygın: Noktalı keratit, korneal erozyon, yanma hissi, konjunktival iritasyon*, gözde prurit, gözde batma hissi, yabancı cisim hissi, kuru göz göz kapağı eritemi, göz ağrısı, fotofobi, göz akıntısı, görme bozukluğu, göz kapağında prurit, görüş keskinliğinde bozulma, blefarit, göz kapağında ödem, gözde iritasyon, göz yaşı artışı, kirpik uzaması

Yaygın olmayan: İritis, konjunktival ödem, göz kapağında ağrı, gözde anormal his*, astenopi, trikiasis, iris hiperpigmentasyonu, göz kapağı girintisinde derinleşme, göz kapağı retraksiyonu, kirpiklerin koyulaşması

Bilinmiyor: Sistoid maküler ödem, gözde şişlik, bulanık görme, gözde rahatsızlık hissi

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Bradikardi

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipertansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Rinit

Yaygın olmayan: Dispne

Bilinmiyor: Bronkospazm (ağırlıklı olarak önceden bronkospastik hastalığı olan hastalarda), astım

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Blefaral pigmentasyon, perioküler deri hiperpigmentasyonu, hirsutizm

Bilinmiyor: Alopesi, ciltte renk değişikliği (perioküler)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Yorgunluk

*BİMASOPT'un sadece diğer formülasyonları ile görülen advers reaksiyonlar

Diğer topikal uygulanan oftalmik ilaçlarda olduğu gibi, BİMASOPT (bimatoprost/timolol) sistemik dolaşıma geçer. Timololün emilimi, sistemik beta-bloker ilaçlarla görülenlere benzer istenmeyen etkilere sebep olabilir. Topikal uygulamadan sonra sistemik advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı sistemik uygulamaya nazaran daha düşüktür. Sistemik emilimi azaltmak için, Bölüm 4.2'ye bakınız.

Etkin maddelerin herhangi biriyle (bimatoprost veya timolol) ilave istenmeyen etkiler görülmüştür ve BİMASOPT ile de görülme olasılığı olanlar aşağıda listelenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaksi dahil sistemik alerjik reaksiyonlar¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hipoglisemi¹

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon¹, hafıza kaybı¹, halüsinasyon¹

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Senkop¹, serebrovasküler olay¹, miyastenia gravis belirti ve semptomlarında artış¹, parestezi¹, serebral iskemi¹

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Korneal duyarlılıkta azalma¹, diplopi¹, ptozis¹, filtrasyon cerrahisini takiben koroidal ayrılma¹ (bkz. Bölüm 4.4), keratit¹, blefarospazm², retinal hemoraji², üveit²

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor: Atrioventriküler blok¹, kardiyak arest¹, aritmi¹, kardiyak yetmezlik¹, konjestif kalp yetmezliği¹, göğüs ağrısı¹, palpasyonlar¹, ödem¹

Vasküler hastalıkları

Bilinmiyor: Hipotansiyon¹, Raynaud fenomeni¹, el ve ayakta soğukluk¹

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Astımın şiddetlenmesi², KOAH'ın şiddetlenmesi², öksürük¹

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Bulantı^{1,2}, ishal¹, dispepsi¹, ağızda kuruma¹, karın ağrısı¹, kusma¹

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Psöriyazis formunda döküntü¹ ya da psöriyazisin alevlenmesi¹, deri döküntüsü¹

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Miyalji¹

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Cinsel işlev bozukluğu¹, libidonun azalması¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Asteni^{1,2}

Arařtırmalar

Bilinmiyor: Anormal karaciğer fonksiyon testleri (LFT) ²

¹ Timolol ile görülen advers reaksiyonlar

² Bimatoprost ile görülen advers reaksiyonlar

Fosfat içeren göz damlaları ile bildirilen istenmeyen etkiler

Ciddi korneal hasarı olan hastalarda, fosfat içeren göz damlalarının kullanımına bağlı olarak, çok seyrek olarak korneal kalsifikasyon bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu topikal doz aşımı görülmesi ya da toksisite ile bağdaştırılması olası değildir.

Bimatoprost

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun yanlışlıkla yutulduğu durumda aşağıdaki bilgiler yol gösterici olabilir: Sıçan ve farelerdeki iki haftalık oral çalışmalarda, 100 mg/kg/gün'e kadarki bimatoprost dozları herhangi bir toksisite oluşturmamıştır. mg/m² olarak ifade edilen bu doz, 10 kg ağırlığında bir çocuk yanlışlıkla bir şişe bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu aldığında içerdıği dozdan en az 70 kez daha fazladır.

Timolol

Sistemik timolol doz aşımı semptomları; bradikardi, hipotansiyon, bronkospazm, başağrısı, baş dönmesi, nefes kesilmesi ve kardiyak aresttir. Renal bozukluğu olan hastalarla yürütölen bir çalışmada timolölün kolaylıkla diyaliz olmadığı gösterilmiştir.

Aşırı doz ortaya çıktığında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiglokom preparatları ve miyotikler, Beta-bloker ajanlar

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

BİMOSOPT iki etkin maddeden oluşmaktadır: bimatoprost ve timolol. Bu iki etkin madde, bütüncü etki mekanizmalarıyla, yükselmiş olan göz içi basıncını (GİB) düşürürler ve bileşiklerin tek başına uygulandığı tedaviyle karşılaştırıldığında, birleşik etki göz içi basıncında ilave bir düşüşle sonuçlanır. Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun etkisi hızla ortaya çıkar.

Bimatoprost güçlü bir oküler hipotansif etkin maddedir. Yapısal olarak, bilinen herhangi bir prostaglandin reseptörü aracılığıyla etkili olmayan prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ile ilişkili sentetik bir prostamidlerdir. Bimatoprost seçici olarak prostamidler olarak adlandırılan, biyolojik olarak sentezlenen yeni keşfedilmiş maddelerin etkilerini taklit eder. Buna karşın prostamid reseptörü yapısal olarak henüz tanımlanmamıştır. Bimatoprostun insanlarda intraoküler basıncı düşürdüğü mekanizma trabeküler ağda aköz hümör çıkışını artırma ve uveoskleral çıkışı güçlendirmedir.

Timolol ise anlamlı intrinsik semptomimetik, direkt miyokardiyal depresan ya da lokal anestetik (membran stabilize edici) aktivitesi olmayan, non-selektif beta 1 ve beta 2 adrenerjik reseptör bloke edici ilaçtır. Timolol göz içi basıncını aköz hümör oluşumunu azaltarak düşürür. Kesin etki mekanizması tam bilinmemektedir. Ancak endojen beta-adrenerjik stimülasyon ile artan siklik AMP sentezinin inhibisyonu ile olduğu düşünülmektedir.

Klinik etkiler

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun göz içi basıncını düşürücü etkisi, bimatoprost (günde bir kez) ve timololün (günde iki kez) birlikte tedavisinde elde edilen etkiden daha düşük değildir.

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu için mevcut literatür verileri GİB düşürmede akşam dozlamasının sabah dozlamasına nazaran daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, sabah veya akşam dozlamasının herhangi birine uyum sağlanabilirliği dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonunun güvenlilik ve etkinliği 0 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda belirlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu

Sağlıklı bireylerde monoterapi tedavilerinin bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu ile karşılaştırıldığı çapraz bir çalışmada plazma bimatoprost ve timolol konsantrasyonları belirlenmiştir. Bireysel bileşenlerin sistemik emilimi minimum düzeyde gözlenmiş ve tek bir formülasyonda eş zamanlı uygulamadan etkilenmemiştir.

Sistemik emilimin ölçüldüğü 12 ay süreli iki çalışmada bireysel bileşenlerin hiçbirleriyle ilişkili birikim gözlenmemiştir.

Bimatoprost

Bimatoprost *in vitro* koşullarda insan kornea ve sklerasına iyi penetre olur. Oküler uygulamayı takiben sistemik bimatoprost düzeyi çok düşüktür, zaman içinde hiçbir birikim söz konusu değildir. İki hafta süreyle her iki göze günde bir kez birer damla şeklinde %0.03 bimatoprost uygulanmasının ardından, kan konsantrasyonları dozlamayı izleyen 10 dakika içinde doruk yapmış ve 1.5 saat içinde alt tespit limitinin (0.025 ng/ml) altına düşmüştür.

Ortalama C_{maks} ve EAA_{0-24} saat değerleri sırasıyla yaklaşık 0.08 ng/ml ve 0.09 ng.saat/ml olup 7. ve 14. günlerde birbirine benzerdi. Oküler dozlamının ilk haftasında kararlı durum ilaç konsantrasyonuna ulaşıldığını göstermektedir.

Timolol

Katarakt ameliyatı olan kişilerde %0.5'lik göz damlası çözeltisinin oküler uygulamasının ardından doruk timolol konsantrasyonu dozdan bir saat sonra aköz hümörde 898 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Bimatoprost vücut dokularına orta düzeyde dağılır, insanlarda kararlı durumdaki sistemik dağılım hacmi 0.67 L/kg'dır. İnsan kanında, bimatoprost başlıca plazmada bulunur. Bimatoprostun plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %88'dir.

Kısmen sistemik olarak emilmiş olan doz, büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Timololün plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 4 ila 6 saattir. Timolol kısmen karaciğerde metabolize olur, timolol ve metabolitleri böbrekten itrah edilir. Timolol yoğun bir biçimde plazmaya bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Bimatoprost, oküler uygulama sonrasında sistemik dolaşıma geçtikten sonra dolaşımdaki başlıca yapılardan biri haline gelir. Daha sonra çeşitli metabolitler oluşturmak üzere oksidasyon, N-deetilasyon ve glukuronidasyon süreçlerinden geçer.

Timolol kısmen karaciğer tarafından metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Bimatoprost birincil olarak renal yoldan atılır; sağlıklı bireylere uygulanan intravenöz dozun %67'si idrarda, %25'i dışkı ile atılır. İntravenöz uygulama sonrasında belirlenen eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 45 dakikadır; toplam kan klerensi ise 1.5 L/saat/kg'dır.

Timolol ve metabolitleri böbrek tarafından atılmaktadır.

Yaşlı Hastalardaki Özellikler:

Günde iki kez uygulama sonrasında, yaşlı bireylerdeki (65 yaş ve üzerindeki kişiler) 0.0634 ng.saat/ml'lik ortalama EAA_{0-24 saat} değeri genç sağlıklı erişkinlerdeki 0.0218 ng.saat/ml değerinden anlamlı biçimde yüksektir. Buna karşın yaşlı ve genç bireylerle ilişkili sistemik düzey, oküler uygulamada son derece düşük olduğu için, bu bulgu klinik açıdan anlamlı değildir. Zaman içinde kanda bimatoprost birikimi olmamıştır, güvenlilik profili yaşlı ve genç hastalarda benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bimatoprost/timolol maleat kombinasyonu ile yürütülen tekrarlayan oküler doz toksisite çalışmaları insanlar üzerinde özel bir tehlike oluşturmamıştır. Aynı ayrı bileşenlerin oküler ve sistemik güvenlilik profilleri iyi bilinmektedir.

Bimatoprost

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan, klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir. Kemirgenlerde yürütülen çalışmalarda, oküler uygulamayı takiben insanlarda elde edilen düzeylerin 33 ila 97 katı sistemik maruziyet düzeylerinde, türe özgü düşük oluşturmuştur.

1 yıl süreyle günde \geq %0.03 konsantrasyonlarda oküler bimatoprost uygulanan maymunlarda iris pigmentasyonunda artış ve belirgin üst ve/veya alt sulkus ve palpebral fisurun genişlemesiyle karakterize dozla ilişkili geri dönüşür nitelikte perioküler etkiler gözlenmiştir. İris pigmentasyonundaki artışın melanosit sayısındaki artıştan değil, melanosiflerdeki melanin üretiminin artan uyarımından kaynaklandığı görülmüştür. Perioküler etkilere ilişkin işlevsel ya da mikroskopik değişiklikler gözlenmemiştir ve perioküler değişikliklerin etki mekanizması bilinmemektedir.

Timolol

Klinik olmayan veriler, güvenilirlik, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üremeye ilişkili toksisite çalışmaları temelinde insanlar üzerinde özel bir tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Sodyum klorür

Benzalkonyum klorür

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Preparat açılıncaya kadar sterilidir, açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda HDPE beyaz koruyucu halka ve vidalı kapak ile kapatılan, dolun hacmi 3 ml olan 5 ml'lik, beyaz LDPE damlalıklı beyaz LDPE şişede, 1 adet şişe.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/302

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ