

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bimatoprost/Timolol Mylan, 0,3 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 0,3 mg bimatoprosti ja 5 mg timolooli (6,8 mg timoloolmaleaadina).

INN. *Bimatoprostum, timololum*

Teadavaolevat toimet omav abiaine

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi ja 0,95 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus (silmatilgad)

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Lahuse pH väärtus on 6,5...7,8, osmolaalsus on 260...320 mOsmol/kg.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei allu ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Soovitatav annus täiskasvanutel (sealhulgas eakad)*

Soovitatav annus on üks tilk Bimatoprost/Timolol Mylan'i haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas, manustatuna kas hommikul või õhtul. Ravimit tuleb iga päev manustada samal ajal.

Bimatoprosti/timolooli puudutavad saadaolevad avaldatud andmed viitavad sellele, et õhtune annustamine võib silmasisese rõhu alandamisel olla hommikusest manustamisest efektiivsem. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse patsiendi ravisoostumuse tõenäosust (vt lõik 5.1).

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise plaanipärase annusega. Annus ei tohi ületada ühte tilka ööpäevas haige(te)sse silma(desse).

*Neeru- ja maksakahjustus*

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb neid patsiente ravida ettevaatusega.

### *Lapsed*

Bimatoprosti/timolooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Kui kasutatakse enam kui ühte lokaalset silmaravimit, tuleb neid manustada vähemalt 5-minutilise vahega.

Nasolakrimaalne surve või silmade sulgemine 2 minutiks vähendab süsteemset imendumist. Selle tulemusena võivad väheneda süsteemsed kõrvaltoimed ja suurened lokaalne toime.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või selle olemasolu varasemas anamneesis või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinoatriaablokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad, mis ei ole kontrollitud südamestimulaatoriga. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, võivad Bimatoprost/Timolol Mylan'i toimeained (timolool/bimatoprost) süsteemselt vereringesse imenduda. Erinevate toimeainete suurenenud süsteemset imendumist ei ole täheldatud. Beetaadrenergilise komponendi (timolool) sisalduse tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, kopsudega seotud ja muud kõrvaltoimed, mida on täheldatud süsteemselt kasutatavate beetablokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paikset silma manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

#### Südame häired

Patsiente, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (nt südame pärgarteritõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja kes saavad hüpotensiivset ravi beetablokaatoritega, tuleb kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Patsiente, kellel esineb kardiovaskulaarseid haigusi, tuleb jälgida nende haiguste nähtude süvenemise ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Negatiivse toime tõttu ülejuhteajale tuleb beetablokaatoreid esimese astme südameblokaadiga patsientidele anda ainult ettevaatusega.

#### Vaskulaarsed häired

Patsiente, kellel on rasked perifeerse verevarustuse häired (nt Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid), tuleb ravida ettevaatusega.

#### Respiratoorsed häired

Teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamise järel on teatatud hingamisega seotud reaktsioonidest, sh astmaga patsientidel surm bronhospasmi tõttu.

Bimatoprost/Timolol Mylan'i tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid.

#### Endokriinsüsteemi häired

Beetaadrenoblokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on spontaanse hüpotüreemia oht, või labiilse diabeediga patsientidele, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpotüreemia sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüreooosi nähte.

### Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad indutseerida silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

### Teised beetablokaatorid

Toime silmasisesele rõhule või süsteemse beetablokaadi teadaolevad toimed võivad tugevneda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba saavad süsteemseid beetablokaatoreid. Nende patsientide reaktsiooni tuleb hoolikalt jälgida. Kahe lokaalse beetaadrenoblokaatori samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võib atopia või raskete anafülaktiliste reaktsioonide anamneesiga patsientidel ilmnedä ägedam reaktsioon pideval kokkupuutel selliste allergeenidega ning vähenenud vastus anafülaktilise reaktsiooni ravis kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

### Soonkesta irdumine

Vesivedeliku tekkimise vastaste ravimite (nt timolool, atetasoolamiid) manustamisel pärast filtrimisprotseduure on teatatud soonkesta irdumisest.

### Kirurgiline anesteesia

Oftalmoloogiliste beetablokaatorite kasutamine võib blokeerida süsteemsete beetaagonistide (nt adrenaliin) toimet. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient saab timolooli.

### Maks

Patsientidel, kellel oli anamneesis kerge maksahaigus või ravi alguses ebanormaalnealaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja/või bilirubiini väärtus, ei tekitanud bimatoprosti silmatilgad 24 kuu jooksul kõrvaltoimeid maksafunktsioonis. Okulaarselt manustataval timoloolil ei ole teada maksa funktsiooni mõjutavaid kõrvaltoimeid.

### Silmad

Enne ravi algust tuleb patsiente teavitada potentsiaalsest ripsmete kasvust, silmalau või silmaümbruse naha tumenemisest ja vikerkesta pigmentatsiooni pruunimaks muutumisest, sest neid toimeid on täheldatud bimatoprosti ja bimatoprosti/timolooli kasutamisel. Vikerkesta tugevam pigmenteerumine võib olla püsiv ja ainult ühe silma ravimisel võib põhjustada silmade erinevat väljanägemist. Bimatoprost/Timolol Mylan'i ravi lõppedes võib vikerkesta pigmentatsioon olla püsiv. Pärast 12 kuud kestnud ravi bimatoprosti/timolooliga oli vikerkesta pigmentatsiooni esinemissagedus 0,2%. Pärast 12 kuud kestnud ainult bimatoprosti sisaldavate silmatilkade manustamist oli see sagedus 1,5% ega suurenenud kolme järgneva aasta jooksul. Pigmentatsiooni muutumine tuleneb pigem melanotsüütides suurenenud melaniinisaldusest kui melanotsüütide arvu suurenemisest. Vikerkesta tugevama pigmenteerumise pikaajaline mõju ei ole teada. Bimatoprosti manustamisel tekkiv vikerkesta värvi muutus võib mitu kuud või aastat olla mittemärgatav. Ravi ei mõjuta vikerkesta pigmenditähne ega neevusi. Mõnedel patsientidel on teatatud periorbitaalse koe pöörduvast pigmentatsioonist.

Bimatoprosti/timolooli puhul on esinenud makula ödeemi, sealhulgas tsüstoidset makula ödeemi. Seetõttu tuleb Bimatoprost/Timolol Mylan'i kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on afaakia, pseudoafaakia koos rebenenud tagumise läätsekapsliga või teadaolev makula ödeemi risk (nt silmasisene kirurgia, reetina veeniummistused, põletikuline silmahaigus ja diabeetiline retinopaatia).

Bimatoprost/Timolol Mylan'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on äge silmasisene põletik (nt uveit), sest põletik võib süveneda.

### Nahk

Kohtades, kus Bimatoprost/Timolol Mylan'i lahus puutub korduvalt kokku nahapinnaga, võib tekkida karvakasv. Seetõttu on oluline manustada Bimatoprost/Timolol Mylan'i juhiste kohaselt ning vältida selle sattumist põsele või teistele nahapiirkondadele.

### Muud haigusseisundid

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud patsientidel, kellel on põletikulised silmahaigused, neovaskulaarne, põletikuline, kinnisenurga glaukoom, kaasasündinud glaukoom või kitsanurga glaukoom.

Uuringutes, kus glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidele manustati bimatoprosti 0,3 mg/ml, leiti, et silma sagedasem kokkupuude enam kui 1 annuse bimatoprostiga ööpäevas võib vähendada silmasisest rõhku alandavat toimet. Patsiente, kes kasutavad Bimatoprost/Timolol Mylan'i koos teiste prostaglandiini analoogidega, tuleb jälgida silmasisese rõhu muutuste suhtes.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi ühes ml lahuses.

Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Kontaktläätsed tuleb enne ravimi manustamist eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minutit pärast manustamist.

Bensalkooniumkloriid võib põhjustada silmaärritust, eriti kui patsiendil on kuivsilmsus või sarvkesta (silma eesmine läbipaistev osa) kahjustus. Kui patsient tunneb ravimi kasutamise järgselt silmas ebamugavust, kipitust või valu, tuleb konsulteerida arstiga.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole tehtud.

Kui oftalmoloogilist beetablokaatori lahust manustatakse koos suukaudsete kaltsiumkanali blokaatorite, guanetidiini, beetaadrenoblokaatorite, parasümpatomimeetikumide, antiarütmikumide (sh amiodaroon) ja digitaalise glükosiididega, võib ilmuda aditiivne toime, mille tagajärjel tekib hüpotensioon ja/või väljendunud bradükardia.

Timolooli ja ensüümi CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) samaaegsel kasutamisel on teatatud tugevnenud süsteemsest beetablokeerivast toimest (nt südame löögisageduse vähenemine, depressioon).

Aeg-ajalt on teatatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) samaaegsel kasutamisel tekkinud müdriaasist.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Bimatoprost/Timolol Mylan'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on selgelt näidustatud. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

### *Bimatoprost*

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele suurte, emasloomale toksiliste annuste juures (vt lõik 5.3).

### *Timolool*

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnenu väärarenguid põhjustavat toimet, kuid beetablokaatorite suukaudsel manustamisel on esinenud emakasisest kasvupeetust. Peale selle on vastsündinul täheldatud beetablokaadi sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Bimatoprost/Timolol Mylan'i manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimeste elupäevade jooksul hoolikalt jälgida. Timolooliga tehtud loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust annuste juures, mis on kliiniliselt kasutatavatest oluliselt suuremad (vt lõik 5.3).

## Imetamine

### *Timolool*

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Samas ei ole tõenäoline, et timolooli sisaldavate silmatilkade terapeutilised annused on piisavad sellise koguse eritumiseks rinnapiima, et see põhjustaks imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

### *Bimatoprost*

Ei ole teada, kas bimatoprost eritub inimese rinnapiima, kuid see eritub lakteerivate rottide piima. Imetavad emad ei tohi Bimatoprost/Timolol Mylan'i kasutada.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed bimatoprosti/timolooli mõju kohta inimese fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bimatoprost/Timolol Mylan mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Nagu kõikide silmaravimite puhul, peab patsient ravimi silma tilgutamisest põhjustatud nägemise hägustumise puhul enne auto juhtimist või masinatega töötamist ootama nägemise selginemist.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Bimatoprost/Timolol Mylan

#### *Ohutusprofili kokkuvõte*

Bimatoprosti/timolooli kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on piirdunud nendega, millest on varem teatatud seoses üksiku toimeainega bimatoprost või timolool. Uusi bimatoprosti/timolooli spetsiifilisi kõrvaltoimeid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

Enamik bimatoprosti/timolooli kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid okulaarsed ja raskuselt kerged ning ükski kõrvaltoime ei olnud tõsine. 12 kuu kliinilistest andmetest lähtuvalt oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime konjunktiiv hüperemia (enamasti minimaalne kuni kerge ning arvatavasti mittepõletikulist päritolu), mis esines ligikaudu 26% patsientidest ja tingis ravi katkestamise 1,5% patsientidest.

#### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Tabel 1 annab ülevaate kliiniliste uuringute ajal või turuletulekujärgsel perioodil bimatoprosti/timolooliga (mitmeannuseline ja üheannuseline) seoses teatatud kõrvaltoimetest (igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järjekorras).

Allpool toodud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud, kasutades järgnevat konventsiooni:

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	$< 1/10\ 000$
Teadmata	Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

**Tabel 1**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh allergilise dermatiidi, angioödeemi ja silmaallergia nähud või sümptomid
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Unetus <sup>2</sup> , hirmuunenäod <sup>2</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu
	Teadmata	Düsgeusia <sup>2</sup> , pearinglus
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	Konjunktivi hüperemia
	Sage	Punktjas keratiit, kornea erosioon <sup>2</sup> , põletustunne <sup>2</sup> , konjunktivi ärritus <sup>1</sup> , silma sügelus, torkimistunne silmas <sup>2</sup> , võõrkehatus silmas, silma kuivus, silmalau erütem, silmavalu, valguskartus, eritis silmast, nägemishäired <sup>2</sup> , silmalau sügelemine, nägemisteravuse langus <sup>2</sup> , blefariit <sup>2</sup> , silmalau turse, silma ärritus, suurenenud pisaravool, ripsmete vohamine
	Aeg-ajalt	Iriit <sup>2</sup> , konjunktivi turse <sup>2</sup> , silmalau valu <sup>2</sup> , ebanormaalne tunne silmas <sup>1</sup> , astenopia, trihhiaas <sup>2</sup> , iirise hüperpigmentatsioon <sup>2</sup> , lau <i>sulcus lacrimalis</i> 'e süvenemine, silmalau retraktsioon <sup>2</sup> , ripsmete värvimuutused (tumenemine) <sup>1</sup>
	Teadmata	Tsüstoidne makula ödeem <sup>2</sup> , silma turse, hägustunud nägemine <sup>2</sup> , ebamugavustunne silmas
<i>Südamehäired</i>	Teadmata	Bradükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Teadmata	Hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Riniit <sup>2</sup>
	Aeg-ajalt	Düspnoe
	Teadmata	Bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel) <sup>2</sup> , astma
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Silmalau pigmentatsioon <sup>2</sup> , hirsutism <sup>2</sup> , naha hüperpigmentatsioon (periokulaarne)
	Teadmata	Alopeetsia, naha värvimuutus (periokulaarne)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata	Väsimus

<sup>1</sup> kõrvaltoimed, mida täheldati ainult bimatoprosti/timolooli üheannuselise preparaadiga

<sup>2</sup> kõrvaltoimed, mida täheldati ainult bimatoprosti/timolooli mitmeannuselise preparaadiga

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, imendub Bimatoprost/Timolol Mylan süsteemsesse vereringesse. Timolooli imendumine võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid nagu süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paikset silma manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Alljärgnevalt on tabelis 2 toodud täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud seoses kummagi toimeainega (bimatoprost või timolool) eraldi ning mis võivad ilmuda ka bimatoprosti/timolooli koosmanustamisel.

**Tabel 2**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Süsteemsed allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia <sup>1</sup>
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpoglükeemia <sup>1</sup>
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Depressioon <sup>1</sup> , mälukaotus <sup>1</sup> , hallutsinatsioonid <sup>1</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Minestamine <sup>1</sup> , tserebrovaskulaarne atakk <sup>1</sup> , <i>myasthenia gravis</i> <sup>1</sup> e sümptomite süvenemine <sup>1</sup> , paresteesia <sup>1</sup> , ajuisheemia <sup>1</sup>
<i>Silma kahjustused</i>	Kornea vähenenud tundlikkus <sup>1</sup> , diploopia <sup>1</sup> , ptoos <sup>1</sup> , soonkesta irdumine pärast filtratsioonkirurgiat (vt lõik 4.4) <sup>1</sup> , keratiit <sup>1</sup> , blefarospasm <sup>2</sup> , võrkkesta verejooks <sup>2</sup> , soonkestapõletik <sup>2</sup>
<i>Südame häired</i>	Atrioventrikulaarne blokaad <sup>1</sup> , südameseiskus <sup>1</sup> , arütmia <sup>1</sup> , südamepuudulikkus <sup>1</sup> , südame paispuudulikkus <sup>1</sup> , valu rinnus <sup>1</sup> , südamepekslemine <sup>1</sup> , tursed <sup>1</sup>
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpotensioon <sup>1</sup> , Raynaud' fenomen <sup>1</sup> , külmad käed ja jalad <sup>1</sup>
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Astma ägenemine <sup>2</sup> , KOKi ägenemine <sup>2</sup> , köha <sup>1</sup>
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus <sup>1,2</sup> , kõhulahtisus <sup>1</sup> , düspepsia <sup>1</sup> , suukuivus <sup>1</sup> , valu ülakõhus <sup>1</sup> , oksendamine <sup>1</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Psoriaasiformne lööve <sup>1</sup> või psoriaasi ägenemine <sup>1</sup> , nahalööve <sup>1</sup>
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia <sup>1</sup>
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Seksuaalfunktsiooni häire <sup>1</sup> , libiido langus <sup>1</sup>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Jõuetus <sup>1,2</sup>
<i>Uuringud</i>	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides <sup>2</sup>

<sup>1</sup> kõrvaltoimed, mida täheldati timolooli monoterapia korral

<sup>2</sup> kõrvaltoimed, mida täheldati bimatoprosti monoterapia korral

#### Fosfaate sisaldavate silmatilkadega seoses teatatud kõrvaltoimed

Tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamise seoses sarvkesta lubjastumisest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Bimatoprosti/timolooli paikne üleannustamine ei ole tõenäoline ega ole seostatav mürgistusega.

#### Bimatoprost

Kui bimatoprosti/timolooli tahtmatult alla neelatakse, võib olla abi järgmisest teabest: kahepäevases suukaudse manustamise uuringus rottidel ja hiirtel ei põhjustanud bimatoprosti annused kuni 100 mg/kg ööpäevas mingit toksilist toimet. Väljendatuna mg/m<sup>2</sup> on see annus vähemalt 70 korda suurem kui ühe pudeli bimatoprosti/timolooli ekslik manustamine 10 kg kaaluvale lapsele.

### Timolool

Süsteemse timolooli üleannustamise sümptomid on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, pearinglus, õhupuudustunne ja südameseiskus. Neerukahjustusega patsientidel tehtud uuring näitas, et timolool ei ole kergesti dialüüsitav.

Üleannustamise korral peab ravi olema sümptomaatiline ja toetav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Bimatoprost/Timolol Mylan sisaldab kahte toimeainet: bimatoprosti ja timolooli. Need kaks komponenti vähendavad silmasisest rõhku teineteist täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silmasisese rõhu langus võrreldes kummagi preparaadi eraldi manustamisega. Bimatoprost/Timolol Mylan'i toime avaldub kiiresti.

Bimatoprost on tugevatoimeline silmasisest rõhku langetav toimeaine. See on sünteetiline prostamiid, mis ei toimi ühegi tuntud prostaglandiini retseptori kaudu ning on struktuurilt sarnane prostaglandiin  $F_{2\alpha}$ -le ( $PGF_{2\alpha}$ ). Bimatoprost jälgendab selektiivselt hiljuti biosünteesitud ainete – prostamiidide toimeid. Samas prostamiidi retseptori struktuur ei ole veel kindlaks tehtud. Bimatoprost vähendab inimesel silmasisest rõhku, suurendades vedeliku väljavoolu läbi trabekulaarvõrgustiku ja suurendades uveoskleraalsel väljavoolu.

Timolool on mitteselektiivne beeta<sub>1</sub>- ja beeta<sub>2</sub>-adrenoretseptori blokaator, millel ei ole olulist sisemist sümpatomimeetilist, otsest kardiodepressiivset ega lokaalset anesteetilist (membraane stabiliseerivat) toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid tõenäoline on endogeenselt beetaadrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsüklilise AMPi sünteesi pärssimine.

#### Kliiniline efektiivsus

Bimatoprost/Timolol Mylan'i silmasisest rõhku alandav toime on vähemalt samaväärne mõlema preparaadi, bimatoprosti (üks kord ööpäevas) ja timolooli (kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel saadava toimega.

Bimatoprosti/timolooli puudutavad saadaolevad avaldatud andmed viitavad sellele, et õhtune annustamine võib silmasisese rõhu alandamisel olla hommikusest manustamisest efektiivsem. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse patsiendi ravisoostumuse tõenäosust.

#### Lapsed

Bimatoprosti/timolooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Bimatoprost/Timolol Mylan

Bimatoprosti ja timolooli plasmakontsentratsioonid määrati ristuuris, kus võrreldi monoterapiaid bimatoprosti/timolooli raviga tervetel uuritavatel. Erinevate komponentide süsteemne imendumine oli minimaalne ja seda ei mõjutanud koosmanustamine ühes ravimvormis.

Kahes kaksteist kuud kestnud uuringus, kus mõõdeti süsteemset imendumist, ei täheldatud kummagi komponendi kuhjumist.



### Bimatoprost

Bimatoprost läbib *in vitro* hästi inimese korneat ja skleerat. Pärast okulaarset manustamist on bimatoprosti süsteemne ekspositsioon väga madal ning akumulatsiooni aja jooksul ei toimu. Üks kord ööpäevas ühe tilga 0,03% bimatoprosti silma manustamise järel kahe nädala jooksul ilmnes maksimaalne kontsentratsioon veres 10 minutit pärast annuse manustamist ja vähenes 1,5 tunni jooksul pärast manustamist allapoole määratavat taset (0,025 ng/ml). Keskmised  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$  väärtused olid 7. ja 14. päeval sarnased, vastavalt ligikaudu 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, mis näitas, et ravimi tasakaalukontsentratsioon saavutati esimese annustamisnädala jooksul.

Bimatoprost jaotub mõõdukalt keha kudedes ja süsteemne jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil oli inimesel 0,67 l/kg. Inimese veres leidub bimatoprosti peamiselt plasmas. Bimatoprost seondub plasmavalkudega ligikaudu 88% ulatuses.

Kui silma manustatud ravim jõuab süsteemsesse ringesse, on bimatoprost peamine tsirkuleeriv vorm veres. Seejärel toimub bimatoprosti oksüdatsioon, N-deetülatsioon ja glükuronidatsioon, mille käigus moodustub hulk eri metaboliite.

Bimatoprost elimineeritakse peamiselt renaalse ekskretsiooni teel. Kuni 67% tervetele vabatahtlikele intravenoosselt manustatud annusest eritus uriiniga, 25% annusest eritus väljaheitega. Veenisisese manustamise järel määratud eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 45 minutit, vere kogukliirens oli 1,5 l/h/kg.

### Ravimi omadused eakatel

Pärast bimatoprosti manustamist 2 korda ööpäevas oli keskmine  $AUC_{0-24h}$  väärtus eakatel (65-aastased või vanemad) 0,0634 ng•h/ml, mis on oluliselt kõrgem kui noortel tervetel täiskasvanutel – 0,0218 ng•h/ml. Kuna ravimi süsteemne ekspositsioon pärast okulaarset manustamist oli väga madal nii eakatel kui ka noortel uuritavatel, ei ole see leid kliiniliselt oluline. Aja jooksul ei akumulbeerunud bimatoprost veres ning ohutusprofiil oli vanematel ja noorematel patsientidel sarnane.

### Timolool

Pärast silmatilkade 0,5% lahuse inimesele silma manustamist kaeoperatsiooni ajal oli timolooli maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus 1 tund pärast annustamist 898 ng/ml. Osa annusest imendus süsteemsesse ringesse, kus see metaboliseerus kiiresti maksas. Timolooli plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 4 kuni 6 tundi. Timolool metaboliseerub osaliselt maksas. Timolool ning selle metaboliidid erituvad neerude kaudu. Timolool ei seondu plasmas ulatuslikult.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Bimatoprost/Timolol Mylan

Bimatoprosti/timolooli korduval manustamisel okulaarse toksilisuse uuringutes ei ilmnenud erilisi ohte inimesele. Ravimi üksikkomponentide okulaarse ja süsteemse ohutuse profiil on hästi määratletud.

### Bimatoprost

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud närilistel näitasid liigispetsiifilist aborti süsteemse sisalduse puhul, mis oli 33...97 korda suurem kui inimestel pärast okulaarset manustamist.

Ahvidel, kellele manustati bimatoprosti okulaarselt kontsentratsioonides  $\geq 0,03\%$  ööpäevas ühe aasta jooksul, suurenes vikerkesta pigmentatsioon ja ilmnesid pöörduvad annusest sõltuvad periokulaarsed toimed, mida iseloomustas väljapaistev ülemine ja/või alumine *sulcus lacrimalis*'e ja palpebraalse fissuuri laienemine. Suurenenud vikerkesta pigmentatsioon näib olevat põhjustatud suurenenud melaniini produktsioonist melanotsüütides ja mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Periokulaarse toimega seoses ei ole leitud funktsionaalseid ega mikroskoopilisi muutusi ja periokulaarsete muutuste tekkemehhanism ei ole teada.

## Timolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Bensalkooniumkloriid  
Naatriumkloriid  
Dinaatriumfosfaatheptahüdraat  
Sidrunhappe monohüdraat  
Vesinikkloriidhape või naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks)  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat  
Pärast esmast avamist: 4 nädalat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged väikese tihedusega polüetüleenist pudelid tumesinise võltsimiskindla suure tihedusega polüetüleenist keeratava korgi ja valge väikese tihedusega polüetüleenist tilgutiga.  
Iga pudel on täidetud mahuni 3 ml.

Saadaval on järgmised pakendid: pappkarp, mis sisaldab ühte või kolme lahuse pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

947317

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.04.2022

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2022