

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bimatoprost/Timolol Zentiva 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*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi.

Üks ml lahust sisaldab 0,95 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Praktiliselt selge ja osakestevaba lahus.

Värvitu kuni kergelt kollane lahus.

Lahuse pH on 6,5...7,8, osmolaalsus 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 Zentiva't haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas, manustatuna kas hommikul või õhtul. Ravimit tuleb iga päev manustada samal kellaajal.

Bimatoprosti/timolooli sisaldavate ravimite kohta saadaolevad avaldatud andmed viitavad sellele, et õhtune annustamine võib silma siserõhu alandamisel olla hommikusest manustamisest efektiivsem. Sellegipoolest tuleb hommikuse või õhtuse annustamise kaalumisel võtta arvesse ravisoostumuse tõenäosust (vt lõik 5.1).

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

*Neeru- ja maksapuudulikkus*

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ravimit kasutada sellistel patsientidel 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 igaüht neist tilgutada vähemalt 5-minutilise vahega.

Nasolakrimaalne surve või silmade sulgemine 2 minuti jooksul 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, sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei ole kontrollitud südamestimulaatoriga. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

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

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, võivad Bimatoprost/Timolol Zentiva toimeained (timolool/bimatoprost) imenduda süsteemsesse vereringesse. Eri toimeainete süsteemse imendumise suurenemist ei ole täheldatud. Beeta-adrenoblokaatori (timolool) sisalduse tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, kopsudega seotud ja muud kõrvaltoimed, mida teatakse süsteemselt kasutatavate beeta-adrenoblokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast toopilist oftalmoloogilist manustamist on väiksem kui süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

#### Südame häired

Patsiente, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (nt südame pärgarteri haigus, 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 manustada ettevaatusega.

#### Vaskulaarsed häired

Patsiente, kellel on rasked perifeerse verevarustuse häired (nt Raynaud' tõve raske vorm või Raynaud' sündroom), tuleb ravida ettevaatusega.

#### Respiratoorsed häired

Teatud oftalmoloogiliste beeta-blokaatorite manustamise järel on teatatud hingamisega seotud reaktsioonidest, sh surm bronhospasmi tõttu astmahaigetel.

Bimatoprosti/timolooli tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel, ja ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid.

#### Endokriinsüsteemi häired

Beeta-adrenoblokaatoreid tuleks manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on spontaanse hüpopglükeemia oht, või labiilse diabeediga patsientidele, sest beeta-blokaatorid võivad varjata ägeda hüpopglükeemia sümptomeid.

Beetaadrenoblokaatorid võivad maskeerida ka hüpertüroidismi nähte.

#### Sarvkesta haigused

Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkestade haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

#### Teised beetablokaatorid

Toime silma siserõhule 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 manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võib atopia või raskete anafülaktiliste reaktsioonide anamneesiga patsientidel ilmuda ägedam reageerimine korduval kokkupuutel selliste allergeenidega ning vastuse puudumine anafülaktilise reaktsiooni ravis kasutatavale adrenaliini tavapärasele annusele.

#### Soonkesta irdumine

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

#### Kirurgiline anesteesia

Oftalmoloogiliste beetablokaatorite kasutamine võib blokeerida süsteemsete beetaadrenergiliste ravimite (nt adrenaliini) toimet. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient kasutab timolooli.

#### Toimed maksale

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

#### Silma kõrvaltoimed

Enne ravi algust tuleb patsiente teavitada tekkida võivast ripsmete kasvu intensiivistumisest, silmalau või silmaümbruse naha tumenemisest ja pruuni vikerkesta tugevamast pigmenteerumisest, sest neid toimeid on täheldatud bimatoprosti ja bimatoprosti/timolooli kasutamisel. Vikerkesta tugevam pigmenteerumine võib olla püsiv ja ainult ühe silma ravimisel põhjustada silmade erinevat väljanägemist. Bimatoprost/timolooliga ravi lõppedes võib vikerkesta pigmentatsioon olla püsiv. Pärast 12 kuud kestnud ravi bimatoprost/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 tekkinud vikerkesta värvi muutus võib mitu kuud või aastat olla mittemärgatav. Ravi ei mõjuta vikerkesta pigmentitähne ja neevusi. Mõnedel patsientidel on teatatud periorbitaalse koe pöörduvast pigmentatsioonist.

Bimatoprosti/timolooli puhul on esinenud maakula ödeemi, sealhulgas tsüstoidset maakula ödeemi. Seetõttu tuleb Bimatoprost/Timolol Zentiva't kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on afaakia, pseudoafaakia koos rebenenud tagumise läätsekapsliga või teadaolev maakula ödeemi risk (nt silmasisene kirurgia, reetina veeniummistused, põletikuline silmahaigus ja diabeetiline retinopaatia).

Bimatoprost/Timolol Zentiva't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on äge silmasisene põletik (nt uveiid), sest põletik võib süveneda.

#### Nahk

Kohtades, kus Bimatoprost/Timolol Zentiva lahuse puutub korduvalt kokku nahapinnaga, võib tekkida karvakasv. Seetõttu on oluline manustada Bimatoprost/Timolol Zentiva juhiste kohaselt ning vältida selle sattumist põsele või muudele nahapiirkondadele.

#### Abiained

Bimatoprost/Timolol Zentiva's sisalduv säilitusaine bensalkooniumkloriid võib põhjustada silma ärritust, kuiva silma sümptomeid ning võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta. Kasutada ettevaatusega kuiva silma sündroomiga ja sarvkesta võimaliku kahjustusega patsientidel. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Bensalkooniumkloriid võib imenduda pehmetesse kontaktläätsedesse ning muuta nende värvi. Enne silmatilkade manustamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minutit pärast ravimi manustamist.

#### Muud haigusseisundid

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud patsientidel, kellel on põletikulised silmahaigused, neovaskulaarne, põletikuline, kinnise nurga glaukoom, kaasasündinud glaukoom või kitsa nurga glaukoom.

Uuringutes, kus glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidele manustati bimatoprosti 0,3 mg/ml, leiti, et silma sagedasem kokkupuude enam kui 1 annuse bimatoprostiga päevas võib vähendada silma siserõhku alandavat toimet. Patsiente, kes kasutavad Bimatoprost/Timolol Zentiva't koos teiste prostaglandiini analoogidega, tuleb jälgida silma siserõhu muutuste suhtes.

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

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi koostoimeuringuid läbi viidud.

Kui oftalmoloogilise beetablokaatori lahust manustatakse koos suukaudsete kaltsiumkanali blokaatorite, guanetidiini, beetaadrenoblokaatorite, parasümpatomimeetikumide, antiarütmikumide (sh amiodarooni) ja digitaalsete glükosiididega, võib ilmnedad aditiivne toime, mis võivad põhjustada hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardiat.

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 (epinefriini) samaaegsel kasutamisel tekkinud müdriaasist.

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

#### Rasedus

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Bimatoprosti/timolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a 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 ilmnenud vääringuid põhjustavat toimet, kuid beeta-blokaatorite manustamisel suu kaudu on esinenud emakasisest kasvupeetust. Peale selle on vastündinul täheldatud beeta-adrenoretseptorite blokaadi sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beeta-blokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui bimatoprosti/timolooli manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastündinut 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*

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

#### *Bimatoprost*

Pole teada, kas bimatoprost eritub inimese rinnapiima, kuid see eritub lakteerivate rottide piima. Imetavad emad ei tohiks bimatoprosti/timolooli kasutada.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed bimatoprosti/timolooli mõjust inimeste fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### *Ohutusprofüüli kokkuvõte*

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

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

### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Tabel 1 annab ülevaate kliiniliste uuringute ajal või turuletulekujärgsel perioodil kõigi bimatoprosti/timolooli preparaatidega (mitme- ja üheannuselised) seoses teatatud kõrvaltoimetest (igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järjekorras).

Allpool toodud võimalike kõrvaltoimete sagedus 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	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, silmaallergia nähud või sümptomid
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	Unetus <sup>2</sup> , õudusunenäod <sup>2</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu,
	Teadmata	Düsgeusia <sup>2</sup> pearinglus
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	Konjunktivi hüperemia
	Sage	Tähniline keratiit, kornea erosioon <sup>2</sup> , põletustunne <sup>2</sup> , konjunktivi ärritus <sup>1</sup> , silma sügelus, torkimistunne <sup>2</sup> , võõrkehatus, silma kuivus, silmalau erüteem, silma valu, fotofoobia, eritis silmast <sup>2</sup> , 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	Tsüstjas maakula ödem <sup>2</sup> , silma turse, hägustunud nägemine <sup>2</sup> , ebamugavustunne silmas
<i>Südame häired</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>kõrvaltoimeid täheldati ainult bimatoprosti/timolooli üheannuselise preparaadiga

<sup>2</sup>kõrvaltoimeid täheldati ainult bimatoprosti/timolooli mitmeannuselise preparaadiga

Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid võib ka bimatoprost/timolool imenduda süsteemsesse vereringesse. Timolooli imendumine võib põhjustada samasuguseid kõrvaltoimeid, nagu süsteemsete beeta-blokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast

tooplist oftalmoloogilist 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 (bimatoprosti ja timolooliga) eraldi ning mis võivad ilmneda ka selle ravimi puhul.

**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>	Hüpoplükeemia <sup>1</sup>
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Depressioon <sup>1</sup> , mälukaotus <sup>1</sup> , hallutsinatsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Minestamine <sup>1</sup> , tserebrovaskulaarne atakk <sup>1</sup> , <i>myasthenia gravis</i> 'e sümptomite süvenemine <sup>1</sup> , paresteesia <sup>1</sup> , ajuisheemia <sup>1</sup>
<i>Silma kahjustused</i>	Sarvkesta vähenenud tundlikkus <sup>1</sup> , diploopia <sup>1</sup> , ptoos <sup>1</sup> , soonkesta irdumine filtratsioonkirurgia järel (vt lõik 4.4) <sup>1</sup> , keratiit <sup>1</sup> , blefarospasm <sup>2</sup> , võrkkesta hemorraagia <sup>2</sup> , uveit <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> , hüpertooniatõbi <sup>2</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>	Psoriasiformne 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>	Asteenia <sup>1,2</sup>
<i>Uringud</i>	Maksafunktsiooni testid (LFT) ebanormaalsed <sup>2</sup>

<sup>1</sup>kõrvaltoimed, mida täheldati timolooli kasutamisel

<sup>2</sup>kõrvaltoimed, mida täheldati bimatoprosti kasutamisel

#### Fosfaati sisaldavate silmatilkadega seoses teatatud kõrvaltoimed

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Paiksel kasutamisel ei ole bimatoprosti/timolooli üleannustamine tõenäoline ega ole seostatav mürgistusega.

### Bimatoprost

Bimatoprosti/timolooli tahtmatul allaneelamisel võib olla abi järgmisest teabest: kahenädalases suukaudse manustamise uuringus rottidel ja hiirtel ei põhjustanud bimatoprosti annused kuni 100 mg/kg/päevas 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

Timolooli süsteemse üleannustamise sümptomiteks on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, pearinglus, õhupuudus ja südameseiskus. Neerupuudulikkusega 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, beetablokaatorid, ATC-kood: S01ED51

#### Toimemehhanism

Bimatoprost/timolool sisaldab kahte toimeainet: bimatoprosti ja timolooli. Need kaks komponenti vähendavad silma siserõhku teineteist täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silma siserõhu langus võrreldes kummagi preparaadi üksi manustamisega. Bimatoprosti/timolooli toime avaldub kiiresti.

Bimatoprost on tugevatoimeline silma siserõhku langetav toimeaine. See on sünteetiline prostamiid, mis ei toimi ühegi tuntud prostaglandiini retseptori kaudu ning on struktuurilt sarnane prostaglandiin F<sub>2α</sub>-le (PGF<sub>2α</sub>). Bimatoprost jäljendab selektiivselt hiljuti biosünteetitud ainete – prostamiidide toimeid. Prostamiidi retseptori struktuur ei ole veel kindlaks tehtud. Bimatoprost vähendab inimesel silma siserõhku, 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 (membrane stabiliseerivat) toimet. Timolool langetab silma siserõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid tõenäoline on endogeensest beeta-adrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsükliilise AMP-sünteesi pärssimine.

#### Kliinilised toimed

Bimatoprosti/timolooli silma siserõhku alandav toime on vähemalt samaväärne mõlema preparaadi, bimatoprosti (üks kord ööpäevas) ja timolooli (kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel saadava toimega.

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

#### Lapsed

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



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Ravim Bimatoprost/Timolol Zentiva

Bimatoprosti ja timolooli plasmakontsentratsioonid määrati ristuuringus, kus võrreldi monoteraapiaid bimatoprost/timolooli raviga tervetel uuritavatel. Eri komponentide süsteemne imendumine oli minimaalne ja seda ei mõjutanud koosmanustamine ühes ravimvormis.

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

### Bimatoprost

Bimatoprost läbib *in vitro* hästi inimese sarvkesta ja skleerat. Pärast silmasisest manustamist on bimatoprosti süsteemne sisaldus väga madal ja akumulatsiooni aja möödudes ei toimu. Üks kord päevas ühe tilga 0,03% bimatoprosti manustamise järel silma kahe nädala jooksul ilmnas maksimaalne kontsentratsioon veres 10 minutit pärast annuse manustamist ja see vähenes 1,5 tunni jooksul pärast manustamist allapoole määratavat taset (0,025 ng/ml). Keskmised  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24hrs}$  väärtused olid 7. ja 14. päeval vastavalt umbes 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, näidates, 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. Ligikaudu 88% bimatoprostist seondub plasmavalkudega.

Kui silma manustatud ravim jõuab süsteemsesse ringesse, on bimatoprost peamine tsirkuleeriv vorm veres. Seejärel toimub bimatoprosti oksüdeerimine, N-deetüleerimine ja glükuroniseerimine, mille käigus moodustub hulk erinevaid metaboliite.

Bimatoprost elimineerub peamiselt neerude kaudu. 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 ja vanemad uuritavad) 0,0634 ng•h/ml, oluliselt kõrgem kui noortel täiskasvanutel – 0,0218 ng•h/ml. Et ravimi süsteemne sisaldus pärast okulaarset manustamist oli väga madal nii eakatel kui ka noortel uuritavatel, ei ole see leid kliiniliselt oluline. Aja jooksul ei akumulunud bimatoprost veres ning ohutusprofiil oli noorematel ja vanematel patsientidel sarnane.

### Timolool

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

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### Bimatoprost/timolool ravimpreparaat

Bimatoprosti/timolooli korduval manustamisel okulaarse toksilisuse uuringutes ei ilmnunud 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  $\geq 0,03\%$  päevas ühe aasta vältel, suurenes vikerkesta pigmentatsioon ja ilmsid pöörduvad, annusest sõltuvad periokulaarsed toimed, mida iseloomustas väljapaistev ülemine ja/või alumine *sulcus lacrimalis* 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  
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat  
Sidrunhappe monohüdraat  
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)  
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)  
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 pudelid (LDPE) tumesinise keeratava korgiga (HDPE) ja valge tilgutiga (HDPE) pudeli kaelal. Iga pudel on täidetud mahuni 3 ml.

Saadaval on järgmised pakendid: pappkarbid, mis sisaldavad ühte või kolme pudelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Dolni Mecholupy  
Tšehhi

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

1012120

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.11.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2020