

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bimatoprost/Timolol Teva, 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 omav abiaine

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

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 täiskasvanutel avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral, kui haigus ei allu piisavalt ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*Soovitav annustamine täiskasvanutel (kaasa arvatud eakad)*

Soovitav annus on üks tilk Bimatoprost/Timolol Teva't haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas, manustatuna kas hommikul või õhtul. Ravimit tuleb manustada iga päev samal kellaajal.

Olemasolevad kirjandusandmed bimatoprosti/timolooli kohta näitavad, et õhtune annustamine võib silmasisese rõhu alandamisel olla efektiivsem kui hommikune annustamine, kuid hommikuse või õhtuse annustamise kasuks otsustamisel tuleb arvesse võtta patsiendi tõenäolist ravisoostumust (vt lõik 5.1).

Kui üks annus jääb manustamata, tuleb ravi jätkata järgmise plaanipärase annusega. Annus ei tohi olla suurem kui üks tilk haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas.

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud maksa- või neerukahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb nende patsientide ravimisel rakendada ettevaatust.

##### *Lapsed*

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

### Manustamisviis

Kui korraga tuleb kasutada rohkem kui ühte lokaalset silmaravimit, tuleb neid manustada vähemalt 5-minutilise vahega.

Nasolakrimaalse surve kasutamisel või silma sulgemisel 2 minutiks väheneb ravimi süsteemne imendumine. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ja tugevdada lokaalset toimet.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Reaktiivne hingamisteede haigus, kaasa arvatud bronhiaalastma või anamneesis bronhiaalastma, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinoatriaablokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarblokaad, kui ei ole paigaldatud südamestimulaatorit. Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

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

Sarnaselt teistele paiksetelt manustatavatele silmaravimitele võivad ka Bimatoprost/Timolol Teva toimeained (bimatoprost/timolool) imenduda süsteemselt. Toimeainete individuaalse süsteemse imendumise võimendumist ei ole täheldatud. Tulenevalt beetaadrenergilise komponendi timolooli toimest võib esineda sama tüüpi kardiovaskulaarseid, pulmonaalseid ja teisi kõrvaltoimeid, mida on täheldatud süsteemsete beetablokaatorite kasutamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast paikset silma manustamist on väiksem kui ravimi süsteemsel manustamisel. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

#### Südame häired

Patsiente, kellel esinevad kardiovaskulaarsed haigused (nt südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja kes saavad hüpotensiivset ravi beetablokaatoritega, tuleb hoolikalt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida nende haiguste halvenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes.

Negatiivse toime tõttu juhteajale tohib esimese astme südameblokaadiga patsientidele beetablokaatoreid manustada üksnes ettevaatusega.

#### Vaskulaarsed häired

Raskete perifeersete vereringehäiretega (st Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

#### Respiratoorsed häired

Astmaga patsientidel on pärast mõningate beetablokeeriva toimega oftalmoloogiliste preparaatide manustamist teatatud respiratoorsetest reaktsioonidest, sh surmajuhtudest bronhospasmi tagajärjel.

Kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel tuleb Bimatoprost/Timolol Teva't kasutada ettevaatusega ning üksnes juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

#### Endokriinsed häired

Beetaadrenoblokeerivaid ravimeid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel esineb spontaanset hüpotükeemiat või labiilse diabeediga patsientidele, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpotükeemia nähtusid ja sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad varjata ka hüpertüreoosi nähtusid.

#### Sarvkesta haigused

Beetablokeeriva toimega oftalmoloogilised preparaadid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

### Teised beetablokaatorid

Toime silmasisele rõhule või teadaolevad süsteemsed beetablokeerivad toimed võivad võimenduda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba saavad ravi süsteemse beetablokaatoriga. Nende patsientide ravivastust tuleb hoolikalt jälgida. Kahe paikse beetaadrenoblokaatori samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

### Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamise ajal võib patsientidel, kellel on anamneesis atopia või raske anafülaktiline reaktsioon mitmesugustele allergeenidele, esineda korduval kokkupuudel tugevam reaktsioon sellistele allergeenidele koos vastuse puudumisega anafülaktiliste reaktsioonide raviks kasutatavale adrenaliini tavalisele annusele.

### Soonkesta irdumine

On teatatud soonkesta irdumisest seoses filtratsiooniprotseduuride järgselt vesivedeliku produktsiooni pärssivate ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisega.

### Kirurgiline anesteesia

Beetablokeeriva toimega oftalmoloogilised preparaadid võivad blokeerida süsteemse beetaagonisti, nt adrenaliini toimet. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient kasutab timolooli.

### Toimed maksale

Anamneesis kerge maksahaigusega või ravieelsealaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja/või bilirubiini aktiivsuse kõrvalekaldega patsientidel ei põhjustanud bimatoprost maksafunktsiooni kõrvaltoimeid 24 kuu jooksul. Puuduvad teadaolevad maksafunktsiooni kõrvaltoimed okulaarse timolooli kasutamisel.

### Silma kõrvaltoimed

Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada võimalikust ripsmete kasvu intensiivistumisest, silmalaua või silmaümbruse naha tumenemisest ja silmaiirise pigmentatsiooni pruunimaks muutumisest, sest neid nähtusi on täheldatud ravi ajal bimatoprosti ja bimatoprosti/timolooliga. Iirise suurenenud pigmenteerumine on tõenäoliselt püsiv muutus ning võib põhjustada silmade värvierinevust juhul, kui ravi vajab ainult üks silm. Iirise pigmentatsiooni muutus võib olla jääv pärast Bimatoprost/Timolol Teva ravi lõpetamist. Pärast 12-kuulist ravi bimatoprosti/timolooliga oli iirise pigmenteerumise esinemissagedus 0,2%. Pärast 12-kuulist ravi ainult bimatoprosti silmatilkadega oli esinemissagedus 1,5% ja see ei suurenenud järgneva 3-aastase ravi kestel. Pigmentimuutuste põhjuseks on pigem melaniinisalduse suurenemine melanotsüütides, mitte melanotsüütide arvu suurenemine. Iirise pigmentatsiooni suurenemise pikaajalised mõjud on teadmata. Iirise värvimuutused, mida on täheldatud bimatoprosti manustamisel silma, ei pruugi olla märgatavad mitmete kuude kuni aastate jooksul. Ravi ei mõjuta ilmselt iirisel asuvaid neevuseid ega tedretähti. Mõnedel patsientidel on teatatud silmaümbruse kudede pigmenteerumise pöörduvusest.

Bimatoprosti/timolooli kasutamisel on teatatud makula ödeemist, kaasa arvatud tsüstoidsest makula ödeemist. Seetõttu tuleb Bimatoprost/Timolol Teva't kasutada ettevaatusega afaakilistel patsientidel, pseudoafaakilistel läätse tagumise kapsli rebendiga patsientidel või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid makula ödeemi tekkeks (nt intraokulaarne kirurgia, võrkkesta veenide oklusioonid, silma põletikuline haigus ja diabeetiline retinopaatia).

Bimatoprost/Timolol Teva't tuleb kasutada ettevaatusega aktiivse intraokulaarse põletikuga (nt uveit) patsientidel, sest põletik võib ägeneda.

### Nahk

Kohtades, kus Bimatoprost/Timolol Teva lahust satub korduvalt nahapinnale, võib karvakasv intensiivistuda. Seetõttu on oluline manustada Bimatoprost/Timolol Teva't vastavalt juhistele ja vältida selle voolamist põsele või teistele nahapiirkondadele.

### Abiained

Bimatoprost/Timolol Teva sisaldab säilitusainet bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada silmäärritust. Kontaktläätsed tuleb enne ravimi manustamist eemaldada ja oodata vähemalt 15 minutit enne nende tagasi panemist. Bensalkooniumkloriid teadaolevalt muudab pehmete kontaktläätsede värvust. Vältida kokkupuudet pehmete kontaktläätsedega.

On teateid, et bensalkooniumkloriid põhjustab punktkeratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat. Seetõttu on Bimatoprost/Timolol Teva sagedasel või pikaajalisel kasutamisel kuiva silma sündroomi või sarvkesta kahjustuse korral vajalik patsiendi jälgimine.

### Muud seisundid

Bimatoprosti/timolooli ei ole uuritud silma põletikuliste seisundite, neovaskulaarse, põletikulise, suletudnurga glaukoomiga, kaasasündinud glaukoomiga või kitsanurga glaukoomiga patsientidel.

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 silmasisest rõhku alandavat toimet. Patsiente, kes kasutavad Bimatoprost/Timolol Teva't koos teiste prostaglandiini analoogidega, tuleb jälgida silmasisese rõhu muutuste suhtes.

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

Bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooniga ei ole spetsiifilisi koostoimete uuringuid läbi viidud.

Oftalmoloogilise beetablokaatori lahuse manustamisel samaaegselt suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, guanetidiini, beetaadrenoblokaatorite, parasümpatomimeetikumide, antiarütmikumide (sh amiodaroon) ja digitaalise glükosiididega esineb võimalus aditiivsete toimete tekkeks, mis võivad põhjustada hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardiat.

Süsteemse beetablokaadi võimendumisest (nt südame löögisageduse vähenemine, depressioon) on teatatud kombineeritud ravi ajal timolooli ja CYP2D6 inhibiitoritega (nt kinidiin, fluoksetiin paroksetiin).

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

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

### Rasedus

Puuduvad piisavad andmed bimatoprosti/timolooli fikseeritud kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel naistel. Bimatoprost/Timolol Teva't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui see on selgelt vajalik. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

### *Bimatoprost*

Puuduvad piisavad andmed ravimi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele suurte, emasloomale toksiliste annuste puhul (vt lõik 5.3).

### *Timolool*

Epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud väärranguid, kuid beetablokaatorite suukaudsel manustamisel on avaldunud risk emakasisesse kasvupeetuse tekkeks. Lisaks on vastsündinutel täheldatud beetablokaadi nähtusid ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid manustati emale kuni sünnituseni. Kui Bimatoprost/Timolol Teva't manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida. Loomkatsed timolooliga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele annuste puhul, mis märkimisväärselt ületasid kliinilises praktikas kasutatavaid annuseid (vt lõik 5.3).

## Imetamine

### *Timolool*

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima, kuid timolooli silmatilkade kasutamisel ettenähtud raviannustes ei ole tõenäoline sellise koguse ravimi eritumine rinnapiima, mille tagajärjel ilmneksid lapsel beetablokaadi kliinilised sümptomid. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

### *Bimatoprost*

Ei ole teada, kas bimatoprost eritub inimese rinnapiima, kuid see eritub lakteerivate rottide piima. Bimatoprost/Timolol Teva't ei tohi kasutada imetamise ajal.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed bimatoprosti/timolooli mõju kohta inimese fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Bimatoprost/Timolol Teva mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sarnaselt mis tahes silmaraviga peab patsient, kellel esineb mööduv hägune nägemine pärast ravimi manustamist, ootama nägemise selginemist, enne kui tohib juhtida autot või käsitseda masinaid.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Bimatoprost/Timolol Teva ravimpreparaat

#### *Ohutusprofili kokkuvõte*

Bimatoprosti/timolooli kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on piirdunud nendega, mida on varem kirjeldatud seoses bimatoprosti või timolooli toimeaine monoraviga. Uusi bimatoprostile/timoloolile spetsiifilisi kõrvaltoimeid ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

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

#### *Kõrvaltoimete loetelu tabelina*

Tabel 1 annab ülevaate bimatoprosti/timolooli kliiniliste uuringute ajal (igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras) või turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimetest.

Allpool toodud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni alusel:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\ 000$
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

**Tabel 1**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata	ülitundlikkusreaktsioonid, sh allergilise dermatiidi, angioödeemi, silmaallergia nähud või sümptomid
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Teadmata	unetus, õudusunenäod

<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	peavalu, pearinglus
	Teadmata	düsgeusia
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	konjunktiiv hüperemia
	Sage	punktjas keratiit, sarvkesta erosioon, põletustunne, konjunktiivi ärritus, silma kihelus, torkimistunne silmas, võõrkehataunne silmas, silma kuivus, silmalau erüteem, silmavalu, fotofoobia, eritis silmast, nägemishäired, silmalau kihelus, nägemisteravuse halvenemine, blefariit, silmalau ödeem, silmaärritus, pisaravoolu suurenemine, ripsmekasvu vohamine
	Aeg-ajalt	iriit, konjunktiivi turse, silmalau valu, ebanormaalne tunne silmas, astenopia, trihhiaas, silma iirise hüperpigmentatsioon, <i>sulcus lacrimalis</i> 'e süvenemine, silmalau retraktsioon, ripsmete värvuse muutus (tumenemine)
	Teadmata	tsüstoidne makula ödeem, silma turse, hägune nägemine
<i>Südame häired</i>	Teadmata	bradükardia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	riniit
	Aeg-ajalt	düspnoe
	Teadmata	bronhospasm (peamiselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel), astma
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	silmalaugude pigmenteerumine, hirsutism, naha hüperpigmentatsioon (periokulaarselt)
	Teadmata	alopeetsia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata	väsimus

Sarnaselt teiste paikset manustatavate silmaravimitega imendub ka Bimatoprost/Timolol Teva (bimatoprost/timolool) 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 esitatud täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud seoses kummagi toimeainega (bimatoprost või timolool) eraldi ning mis võivad ilmneda ka bimatoprosti/timolooli kooskasutamisel.

**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>	Minestus <sup>1</sup> , tserebrovaskulaarne atakk <sup>1</sup> , <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomite tugevnemine <sup>1</sup> , paresteesia <sup>1</sup> , tserebraalne isheemia <sup>1</sup>
<i>Silma kahjustused</i>	Sarvkesta tundlikkuse vähenemine <sup>1</sup> , diploopia <sup>1</sup> , ptoos <sup>1</sup> , soonkesta irdumine pärast filtratsioonikirurgiat (vt lõik 4.4) <sup>1</sup> , keratiit <sup>1</sup> , blefarospasm <sup>2</sup> , reetina hemorraagia <sup>2</sup> , uveit <sup>2</sup> , ebamugavustunne silmas <sup>2</sup>

<i>Südame häired</i>	Atrioventrikulaarne blokad <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> , palpitatsioonid <sup>1</sup> , tursed <sup>1</sup>
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpotensioon <sup>1</sup> , hüpertensioon <sup>2</sup> , Raynaud' fenomen <sup>1</sup> , külmad labakäed 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> , kõhuvalu <sup>1</sup> , oksendamine <sup>1</sup>
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Psoriaasilaadne lööve <sup>1</sup> või psoriaasi ägenemine <sup>1</sup> , nahalööve <sup>1</sup> , naha värvimuutus (silma ümber) <sup>2</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>Uuringud</i>	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid <sup>2</sup>

<sup>1</sup> kõrvaltoimed, mida on täheldatud timolooliga

<sup>2</sup> kõrvaltoimed, mida on täheldatud bimatoprostiga

#### Fosfaati sisaldavate silmatilkadega seoses teatatud kõrvaltoimed

Väga harva on teatatud sarvkesta kaltsifikaatide tekkest mõnel sarvkesta olulise kahjustusega patsiendil seoses fosfaati sisaldavate silmatilkade kasutamisega.

#### 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 või seos toksiliste toimetega on ebatõenäoline.

#### Bimatoprost

Bimatoprosti/timolooli tahtmatul allaneelamisel võib olla abi järgmisest teabest: kahepäevases suukaudse manustamise uuringus rottidel ja hiirtel ei põhjustanud bimatoprosti annused kuni 100 mg/kg ööpäevas mingeid toksilisi toimeid. See annus on mg/m<sup>2</sup> arvestuse järgi vähemalt 70 korda suurem võrreldes sellega, kui 10 kg kaaluvale lapsele on kogemata manustatud üks pudelitäis bimatoprosti/timolooli.

#### Timolool

Timolooli süsteemse üleannustamise sümptomiteks on bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, peavalu, pearinglus, õhupuudus ja südameseiskus. Neerupuudulikkusega patsientide 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/Timolol Teva sisaldab kahte toimeainet: bimatoprosti ja timolooli. Need kaks komponenti vähendavad silmasisest rõhku vastastikku täiendavate toimemehhanismide kaudu ja kombineeritud toime tulemusel tekib täiendav silmasisese rõhu langus võrreldes kummagi preparaadi monoraviga. Bimatoprost/Timolol Teva 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 jäljendab selektiivselt hiljuti biosünteesitud ainete – prostamiidide – toimeid. Prostamiidi retseptori struktuur ei ole veel kindlaks tehtud. Bimatoprost vähendab inimesel silmasisest rõhku, suurendades vesivedeliku 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 kardiosupressiivset ega lokaalset anesteetilist (membraane stabiliseerivat) toimet. Timolool langetab silmasisest rõhku, vähendades vesivedeliku moodustumist. Täpne toimemehhanism ei ole selge, kuid tõenäoline on endogeensest beetaadrenergilisest stimulatsioonist tingitud suurenenud tsüklilise AMP-sünteesi pärssimine.

### Kliinilised toimed

Bimatoprost/Timolol Teva silmasisest rõhku alandav toime on vähemalt samaväärne mõlema preparaadi, bimatoprosti (üks kord ööpäevas) ja timolooli (kaks korda ööpäevas) koos manustamisel saadava toimega.

Bimatoprosti/timolooli 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 patsiendi tõenäolist ravisoostumust.

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Bimatoprost/Timolol Teva ravimpreparaat

Bimatoprosti ja timolooli plasmakontsentratsioonid määrati ristuuris, kus võrreldi monoteeraapiaid bimatoprost/timolool-raviga tervetel uuritavatel. Üsikkomponentide süsteemne imendumine oli minimaalne ja ühise ravimvormina koosmanustamine seda ei mõjutanud.

Kahes 12-kuulises uuringus, kus mõõdeti süsteemset imendumist, ei täheldatud kummagi komponendi kumuleerumist.

### Bimatoprost

Bimatoprost läbib *in vitro* hästi inimese sarvkesta ja skleerat. Pärast silma manustamist on bimatoprosti süsteemne sisaldus väga madal ja kumulatsiooni aja jooksul ei esine. Kui kahe nädala jooksul oli manustatud silma üks tilk 0,03% bimatoprosti üks kord ööpäevas, esines maksimaalne kontsentratsioon veres 10 minutit pärast annuse manustamist ja see vähenes 1,5 tunni jooksul pärast manustamist allapoole määratavat taset (0,025 nanogrammi/ml). Keskmised  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$  väärtused olid 7. ja 14. päeval vastavalt ligikaudu 0,08 nanogrammi/ml ja 0,09 nanogrammi•h/ml, mis viitab sellele, 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.

Silma manustatud ravimi jõudmisel 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 roojaga. 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 uuritavad) 0,0634 nanogrammi•h/ml, mis on oluliselt kõrgem kui noortel täiskasvanutel (0,0218 nanogrammi•h/ml). Kuna ravimi plasmakontsentratsioon pärast silma manustamist oli väga madal nii eakatel kui ka noortel uuritavatel, ei ole see leid kliiniliselt oluline. Aja jooksul ei kumuleerunud bimatoprost veres ning nooremate ja vanemate patsientide ohutusprofiilid olid sarnased.

#### Timolool

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Bimatoprost/Timolol Teva ravimpreparaat

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

#### Bimatoprost

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Katsed närilistel põhjustasid liigispetsiifilisi aborte plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid 33...97 korda suuremad kui inimestel pärast silma manustamist.

Ahvidel, kellele manustati bimatoprosti silma kontsentratsioonides  $\geq 0,03\%$  ööpäevas ühe aasta vältel, suurenes vikerkesta pigmentatsioon ja ilmnedid pöörduvad, annusest sõltuvad periokulaarsed toimed, mida iseloomustasid süvenenud 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

Dinaatriumfosfaatheptahüdraat

Sidrunhappemonohüdraat

Kontsentreeritud vesinikkloriidhape või naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Puhastatud vesi

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

Pärast esmast avamist: 4 nädalat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged LDPE pudelid tumesinise HDPE keeratava korgiga ja valge LDPE tilgutiga.

Iga pudeli täitemaht on 3 ml.

Saadaval on järgmised pakendi suurused:

- kartongkarp, milles on 1 pudel või 3 pudelit lahusega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

947517

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2020